

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

**Санкт-Петербургский государственный университет**

**Институт химии**

**Кафедра *физической органической химии***

**Направление подготовки *Химия***

Выпускная квалификационная работа:

**СОЛИ *O*-ИМИНОАЦИЛАМИДОКСИМОВ И  
*O*-КАРБОКСИМИДАМИДОКСИМОВ:  
МЕТАЛЛОПРОМОТИРОВАННЫЙ СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И  
РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ**

Студент 2 курса магистратуры:

**Кулиш Кирилл Игоревич**

Уровень/ступень образования:

*магистратура*

Заведующий кафедрой:

*профессор, д. х. н., Кукушкин Вадим Юрьевич*

Научный руководитель:

*проф., д. х. н., Бокач Надежда Арсеньевна*

Санкт-Петербург

2016 год

## Оглавление

Благодарности.....	3
1. Введение.....	4
2. Обсуждение результатов.....	14
2.1. Синтез иминиевых солей [ <b>3g–m</b> ]( <i>p</i> -TolSO <sub>3</sub> ) с использованием ZnCl <sub>2</sub> и ПТСК•H <sub>2</sub> O .....	14
2.2. Синтез иминиевых солей [ <b>5a–l</b> ](OTf) с использованием Zn(OTf) <sub>2</sub> .....	16
2.3. Описание структуры иминиевых солей .....	22
2.4. Конверсия амидиниевых и иминиевых солей в 1,2,4-оксадиазолы.....	31
2.5. Синтез 1,2,4-оксадиазолов .....	36
3. Экспериментальная часть.....	41
3.1. Методы идентификации веществ.....	41
3.2. Препаративная часть .....	42
4. Результаты .....	59
5. Выводы.....	59
6. Список сокращений.....	61
7. Список литературы.....	62
8. Приложение.....	64

## Благодарности

Мне хочется поблагодарить своих научных руководителей *проф., д.х.н.* Надежду Арсеньевну Бокач и *член-корр. РАН, проф., д.х.н.* Вадима Юрьевича Кукушкина за помощь на каждом этапе проведения эксперимента, написании статей и диссертации. Важно отметить совместную работу и выразить благодарность Дмитрию Сергеевичу Болотину, Петру Михайловичу Толстому и Александру Сергеевичу Новикову за совместную работу над совместными статьями.

Я считаю очень важным отметить работу многих ресурсных центров, а именно РЦ «Магнитно-резонансные методы исследования», РЦ «Методы анализа состава вещества», в частности операторов масс-спектрометра Екатерину Семёновну Янданову и хромато-масс-спектрометра Ольгу Борисовну Поварову, РЦ «Геомодель», в частности Руслана Евгеньевича Асфина за съёмку НПВО (нарушенное полное внутреннее отражение) спектров.

Так же я благодарен всем членам кафедры за обсуждение результатов моей работы на научных семинарах.

Я признателен моей маме за то, что помогала мне все шесть лет учёбы и всю мою жизнь, моей жене, которая была со мной во всех удачах и неудачах экспериментальной карьеры, моим друзьям за поддержку. Отдельно хочется сказать спасибо родным стенам альма-матер, всем преподавателям и лаборантам, которые вкладывают весь свой опыт и знания в студентов.

## 1. Введение

Наша научная группа в своих работах показала принципиальную возможность фиксации таких высоко реакционноспособных субстратов, как *O*-иминоациламидоксимы и *O*-карбоксимидамидоксимы (далее по тексту иминоацилированные амидоксимы) в форме комплексов  $[ZnCl_2\{HN=C(R)ON=C(R')NH_2\}]$  и солей  $[H_2N=C(R)ON=C(R')NH_2](p-TolSO_3)$  [1]. Иминоацилированные оксимы были выделены в виде иминиевых солей в ходе изучения механизма образования 1,2,4-оксадиазолов из амидоксимов и нитрилов в присутствии солей  $Zn^{II}$ . Изучение структуры, способов получения и реакционной способности данных интермедиатов очень важно, поскольку позволяет усовершенствовать условия синтеза и увеличить выходы важного класса гетероциклов – 1,2,4-оксадиазолов.

1,2,4-Оксадиазолы представляют обширный класс промышленно значимых соединений. Химия этих гетероциклов интересна своим разнообразием и широтой применения и привлекает внимание учёных уже более 50 лет. Строение, свойства и применение 1,2,4-оксадиазолов рассматриваются в различных обзорах и сборниках [2, 3]. Соединения с таким гетероциклическим фрагментом находят своё применение в медицине как препараты для лечения различных заболеваний (противораковые, антимикотические, иммуносупрессорные, нейропротекторные препараты и т.д.) [2-8], а также в материаловедении (входят в состав полимеров [3], жидких кристаллов и ионных жидкостей [2-4, 9], люминесцентных материалов [2, 9], используются в качестве ингибиторов коррозии [9]).

Существует два основных пути синтеза 1,2,4-оксадиазолов: исходя из нитрилоксидов и исходя из амидоксимов:

### 1) Основные пути синтеза 1,2,4-оксадиазолов из нитрилоксидов:

Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов с нитрилами (Схема 1):

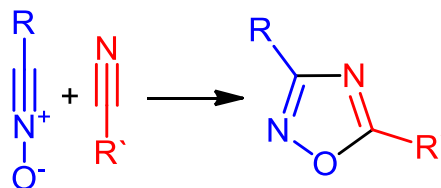
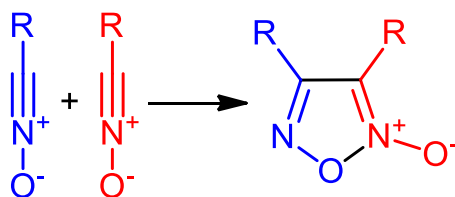


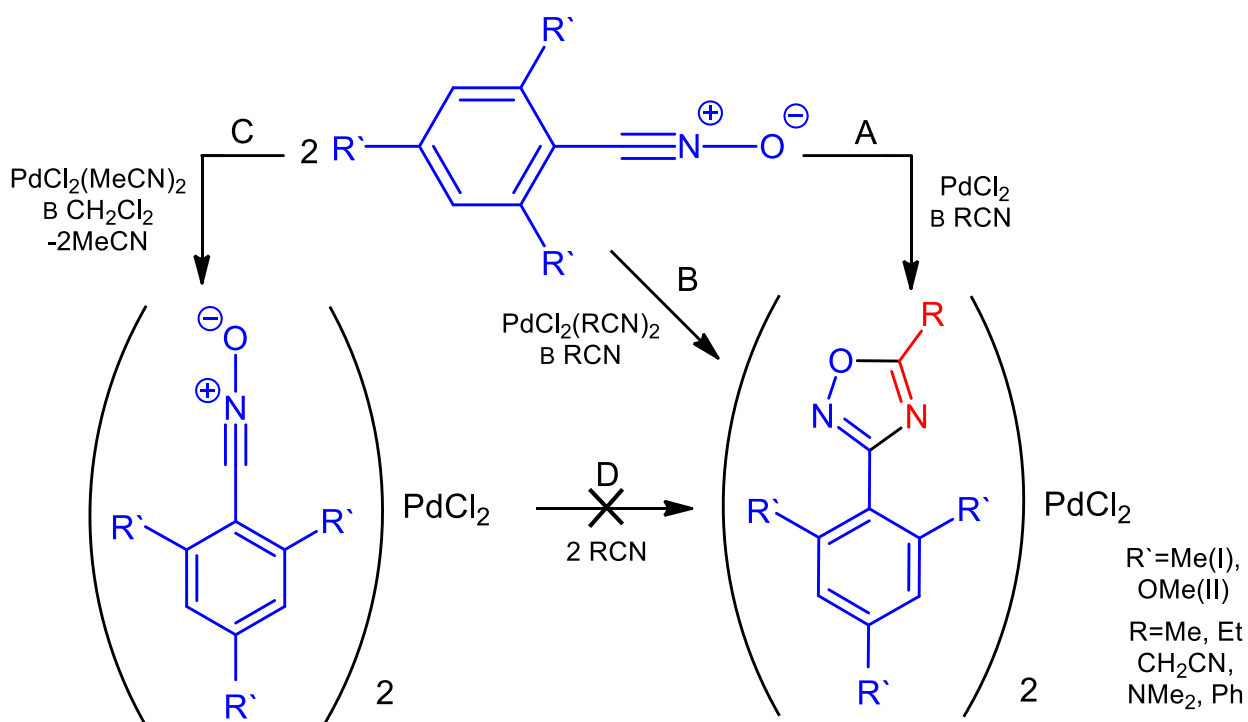
Схема 1. Взаимодействие нитрилоксидов с нитрилами.

Большинство нитрилоксидов обладают высокой реакционной способностью. Так как сами нитрилоксиды являются активными диполями и одновременно активными диполярофилами, за счёт  $C\equiv N^+-O^-$  группы [10], они склонны к димеризации (**Схема 2**):



**Схема 2.** Димеризация нитрилоксидов.

Существуют и относительно стабильные нитрилоксиды. В большинстве случаев, стабильными являются ди-*орто*-замещённые бензонитрил-*N*-оксиды. Циклоприсоединение стабильных бензонитрил-*N*-оксидов к нитрилам проходит в жёстких условиях: кипячение в толуоле более 10 ч [11], это связано с низкими диполярофильными свойствами нитрильной группы. Активация нитрилов возможна с помощью их координации к металлоцентру. С использованием нитрильных комплексов  $Pd^{II}$  в нашей научной группе был получен ряд замещённых 1,2,4-оксадиазолов в составе соответствующих комплексов [11] (**Схема 3**):



**Схема 3.** Циклоприсоединение бензонитрил-*N*-оксидов к нитрилам, промотируемое  $Pd^{II}$ .

Важным для такой реакции является подбор растворителя и порядок смешения реагентов. Так, в случае ацетонитрильного комплекса палладия(II), при использовании в качестве растворителя дихлорметана, был получен стабильный бензонитрил-*N*-оксидный

комплекс палладия(II), который в дальнейшем не вступал в реакцию циклоприсоединения (Схема 3, С). Но при использовании соответствующего нитрила в качестве растворителя можно достичь образования координированных 1,2,4-оксадиазолов с хорошими выходами (80–85%) в мягких условиях (12 ч, 40 °С) (Схема 3, В).

Положительными характеристиками метода являются мягкие условия синтеза, хорошие выходы целевого продукта, но также существуют минусы, среди которых ограниченный круг стабильных бензонитрил-*N*-оксидов.

## 2) Синтез 1,2,4-оксадиазолов из амидоксимов:

а) Реакции амидоксимов с активированными карбоновыми кислотами и их различными производными (Схема 4) [3]:

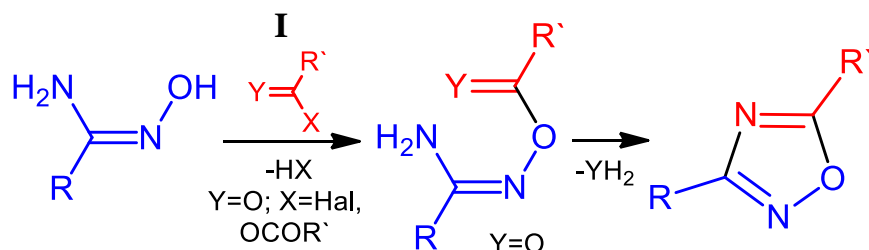


Схема 4. Взаимодействие амидоксимов и производных карбоновых кислот.

Интермедиаты реакции I (Схема 4, Y = O) хорошо известны и относительно стабильны. 5-Трихлорметил-1,2,4-оксадиазолы (R' = CCl<sub>3</sub>) могут быть получены из ангидрида трихлоруксусной кислоты, и под действием различных нуклеофилов трихлорметильная группа может быть замещена на другую [11]. Этот способ синтеза 1,2,4-оксадиазолов является наиболее общим [12]. Главным минусом этого пути (Схема 4) является то, что не все ангидриды кислот доступны и, соответственно, не все 5-замещённые 1,2,4-оксадиазолы можно получить согласно данной методике [13].

б) Окислительная циклизация замещённых амидоксимов под действием основания (Схема 5):

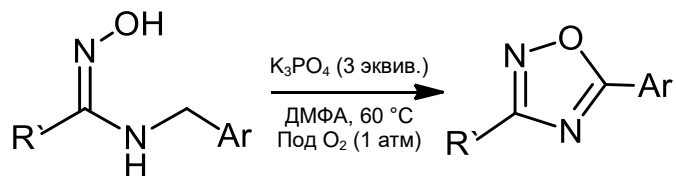
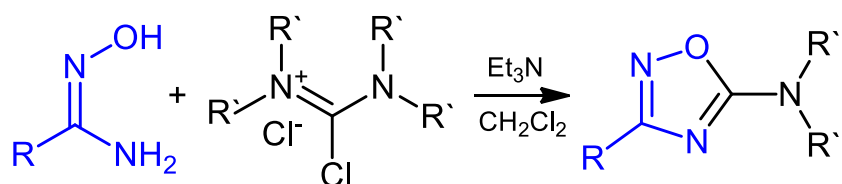


Схема 5. Циклизация замещённых амидоксимов.

В работе [14] были синтезированы 1,2,4-оксадиазолы с рядом заместителей R' в третьем положении (R' = Ar, Alk, Het), в пятом положении заместители ограничены арильными группами.

Преимущества данного метода [14] обусловлены мягкими условиями проведения синтеза и хорошими выходами 1,2,4-оксадиазолов (в среднем 75% [14]). Минусом данного синтеза является ограниченность субстратов из-за необходимости введения ароматических заместителей в пятое положение для исключения побочных реакций [15].

с) Конденсация амидоксимов и солей Вильсмейера (**Схема 6**) [15]:

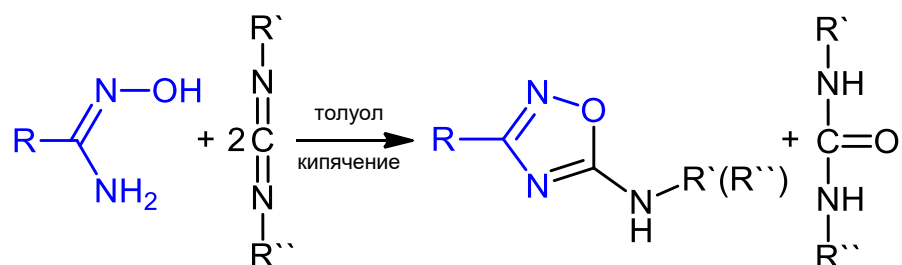


**Схема 6.** Взаимодействие амидоксимов и солей Вильсмейера.

Образование 5-амино-1,2,4-оксадиазолов из амидоксимов и солей Вильсмейера проходит при комнатной температуре за 4 ч (**Схема 6**). Использование амидоксимов с Ar группой, содержащей заместителей в *o*-положении, или амидоксимов с Alk группой понижает выходы 1,2,4-оксадиазола до 40–50%. Соль Вильсмейера используется в количестве 2.5 экв. по отношению к амидоксиму, Et<sub>3</sub>N в четырёхкратном избытке [15].

Плюсами синтеза можно назвать мягкие условия и хорошие выходы 1,2,4-оксадиазолов при использовании подходящих амидоксимов. Недостатками этой методики являются ограниченность субстратов (R = Ar) и необходимость использования большого избытка одного из реагентов.

d) Синтез 1,2,4-оксадиазолов из амидоксимов и карбодиимидов (**Схема 7**) [16]:



**Схема 7.** Взаимодействие амидоксимов с карбодиимидами.

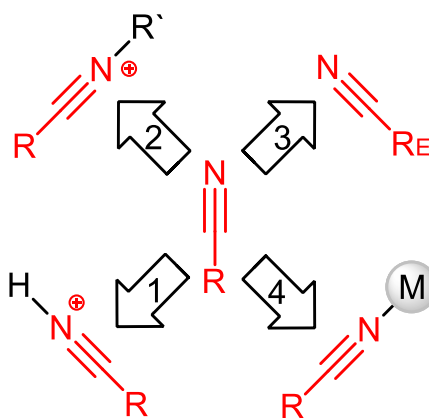
В работе [16] были получены различные 5-амино-1,2,4-оксадиазолы, с выходами 14–97%. В качестве побочных продуктов в данной реакции были получены *N,N'*-дизамещённые мочевины [16]. Минусами реакции являются жёсткие условия, использование 2 экв. карбодиимида и образование эквимольного количества побочного продукта.

е) Взаимодействие амидоксимов со свободными нитрилами (**Схема 8**) [17]. Эта реакция протекает в жёстких условиях (100–180 °С) [13, 17-20], для многих субстратов не подходит такая высокая температура.



**Схема 8.** Взаимодействие амидоксимов с нитрилами.

Уменьшить времена реакции и температуру можно при использовании активированных нитрильных субстратов. Известно четыре способа активации  $C\equiv N$  группы (**Схема 9**):



**Схема 9.** Четыре способа активации нитрильного субстрата.

і) Первым способом активации нитрильного субстрата (**Схема 9, 1**) является кислотный катализ (реакция Пиннера) [20]. Это наиболее распространённый способ активации  $C\equiv N$  группы. При образовании нитрилиевого катиона понижается энергия НСМО нитрила, что сближает их с ВЗМО атакующего реагента нуклеофила и тем самым делает реакцию более выгодной энергетически. Но очевидным минусом этого пути является побочное образование амидов. Кислотный катализ нитрилов требует использования особо сухих растворителей и кислот  $HX$  ( $X = Cl, Br$ ).



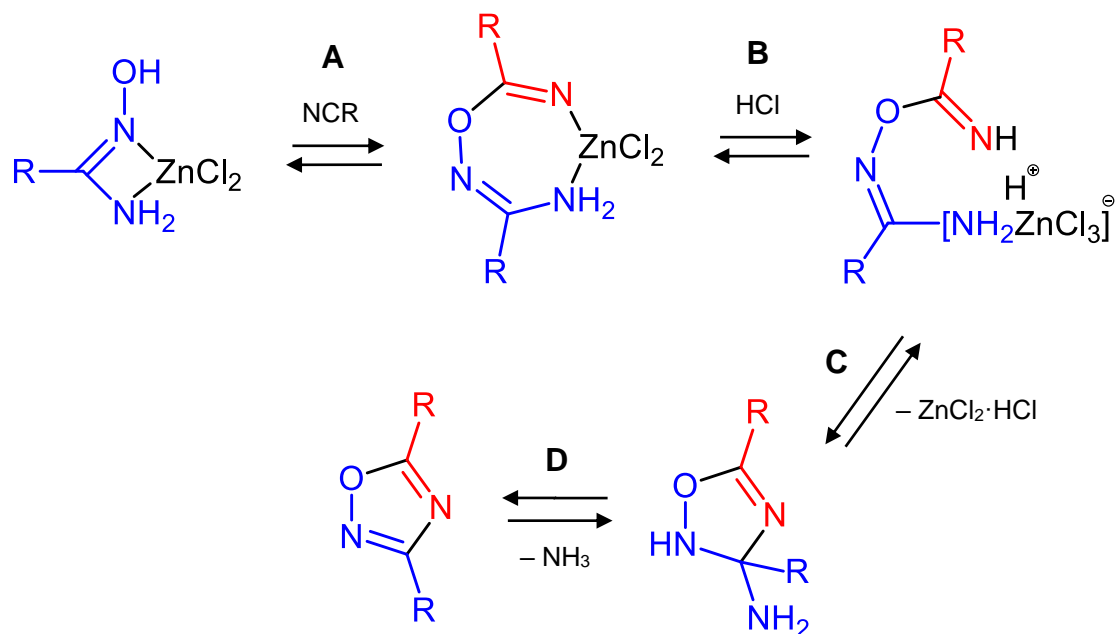
ii) Вторым способом (**Схема 9, 2**) активации нитрильного фрагмента является получение нитрильных солей. Способ похож на реакцию Пиннера, но главным отличием является то, что появляется достаточно прочная связь углерод-азот, и это создает другую проблему: разрушение образующейся соли. Обычно снятие карбокатиона проходит в сильно щелочной среде, что может негативно сказаться на стабильности целового продукта [21].

iii) Третий способ (**Схема 9, 3**) заключается в использовании нитрилов с сильными электроноакцепторными (ЭА) группами. Это также позволяет понизить энергию НСМО нитрила [22]. Главным минусом способа является то, что количество ЭА заместителей ( $\text{CCl}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$ ) невелико и использование подобных нитрилов уменьшает количество возможных продуктов.

iv) Четвёртым способом (**Схема 9, 4**) активации нитрильной группы является координация нитрильного субстрата к металлоцентру. Введение металла в систему также понижает энергию орбиталей нитрила, но не накладывает ограничений на заместители в нитрильном субстрате [22]. Зачастую данный способ активации оказывает большее влияние на нитрильный субстрат, чем протонирование, и позволяет проводить реакции, которые невозможны без введения металлоцентра. В большинстве случаев путём декоординации можно удалить получающиеся продукты из внутренней координационной сферы металла. В редких случаях продукты обладают очень прочной связью с металлом и их невозможно удалить без деструкции [22, 23].

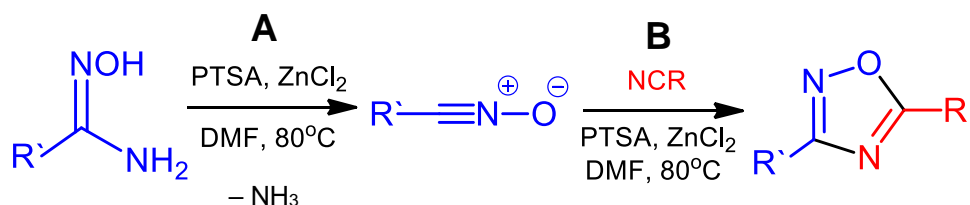
В случае использования металла, образующего координационные соединения с нитрилом и амидоксимом, условия проведения реакции (**Схема 8**) становятся значительно более мягкими по сравнению с безметалльными вариантами. В литературе есть примеры использования хлорида цинка в качестве катализатора реакции амидоксимов с нитрилами с последующей обработкой смеси различными кислотами [16–18]. Использование  $\text{Zn}^{\text{II}}$  позволяет снизить температуру реакции до 80 °С. Ранее в работах Яровенко [17] был проведён синтез 3,5-дизамещённых-1,2,4-оксадиазолов в присутствии солей цинка(II) и  $\text{HCl}$  предложен механизм их образования из нитрилов и амидоксимов, но интермедиаты реакции не были выделены и охарактеризованы. Однако с помощью метода меченных атомов ( $^{15}\text{N}$ ), было доказано, что именно группа  $\text{NH}_2$  в амидоксиме отщепляется в ходе циклизации (**Схема 10, С**) [18]. Поэтому можно утверждать, что именно свободная имино-группа атакует атом углерода амидоксимного фрагмента

(Схема 10, В). Яровенко предположил механизм образования 1,2,4-оксадиазолов изображённый на Схеме 10:



**Схема 10.** Механизм образования 1,2,4-оксадиазолов из нитрилов и амидоксимов в присутствии солей цинка(II) [19].

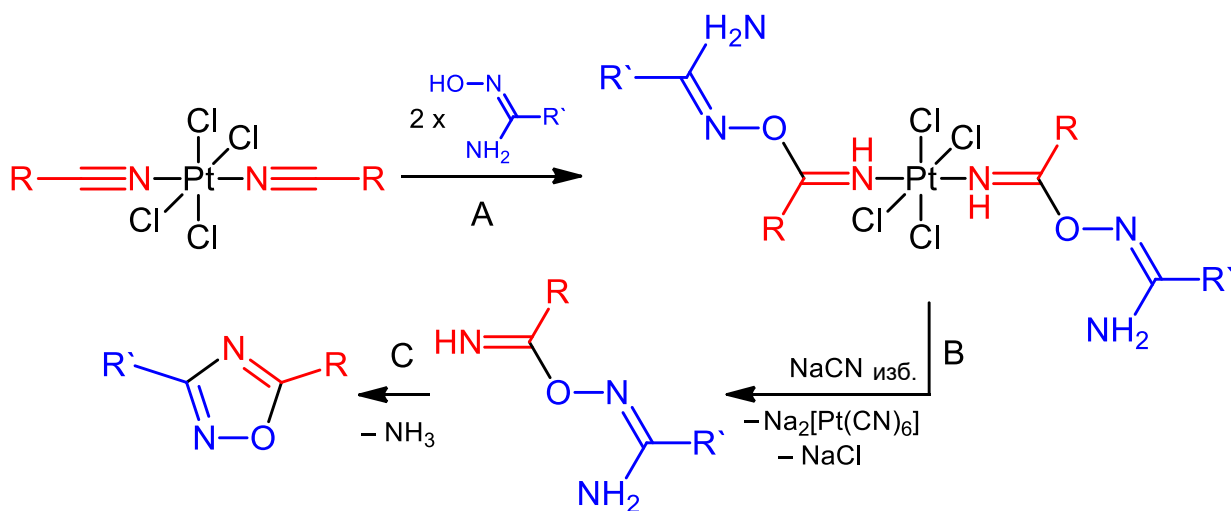
В статье [13] также использовались амидоксимы и нитрилы для получения 1,2,4-оксадиазолов в присутствии солей  $\text{Zn}^{\text{II}}$ . В отличие от работ Яровенко, был использован моногидрат *n*-толуолсульфокислоты ( $\text{ПТСК} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), и в качестве растворителя использовался диметилформамид (ДМФА). Авторами [13] был предложен механизм образования 1,2,4-оксадиазолов, но этот механизм не был подтверждён экспериментально. В работе [13] полагалось, что сочетание амидоксимов и нитрилов проходит как 1,3-диполярное циклоприсоединение: амидоксим превращается в нитрилоксид под действием кислоты (кислота протонирует группу  $\text{NH}_2$  и от амидоксима отщепляется аммиак, образуя диполь) (Схема 11, А), а далее диполь реагирует с  $\text{RCN}$  (Схема 11, В):



**Схема 11.** Предполагаемый механизм сочетания амидоксимов и нитрилов в присутствии солей  $Zn^{II}$  и ПТСК [13].

Определённым плюсом метода, использующего координацию нитрилов к металлоцентру для получения 1,2,4-оксадиазолов, является возможность применения большого числа субстратов. Мягкие условия синтеза позволяют использовать нитрилы и амидоксимы с функциональными группами, которые могут подвергнуться деструкции при больших температурах.

Наша научная группа занимается изучением способов активации нитрильной группы в реакциях нуклеофильного присоединения и 1,3-диполярного циклоприсоединения, в том числе в ходе взаимодействия амидоксимов и нитрильных субстратов в присутствии металлоцентров  $Pt^{IV}$  и  $Zn^{II}$ . Было показано, что активированная платиной(IV) нитрильная группа подвергается нуклеофильной атаке амидоксимом с образованием иминокомплекса  $Pt^{IV}$  (Схема 12, А) [24].

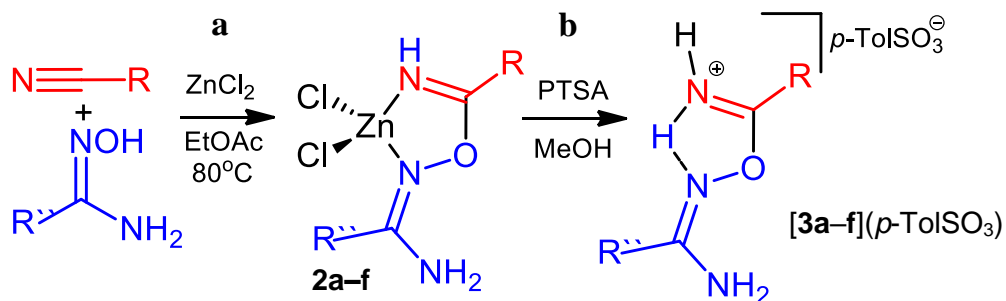


**Схема 12.** Реакция нитрильного комплекса  $Pt^{IV}$  с амидоксимами.

Попытки удалить из координационной сферы платины(IV) полученный иминоацилированный амидоксим (Схема 12, В, С) приводили к его быстрой деструкции

(Схема 12, С), а выходы 1,2,4-оксадиазолов были низкими: для 5-алкил/арил-1,2,4-оксадиазолов до 32%, для 5-амино-1,2,4-оксадиазолов ниже 3% [24].

Следующие работы [13, 17-19] по изучению образования 1,2,4-оксадиазолов из амидоксимов и нитрилов в присутствии солей  $Zn^{II}$  имели своё начало в работах Яровенко [17] и Augustine [13], но основной задачей было изучение механизма реакции. Так, были выделены комплексы  $Zn^{II}$  с координированным *O*-карбаминамидоксимами **2a–f** и соответствующие амидиниевые соли **[3a–f]**(*p*-TolSO<sub>3</sub>) (Схема 13), синтез комплексов **2a–f** и солей **[3a–f]**(*p*-TolSO<sub>3</sub>) осуществил к.х.н. Д.С. Болотин – сотрудник кафедры физической органической химии СПбГУ. Комплексы **2a–f** образуются при взаимодействии  $ZnCl_2$  (1 экв.) с соответствующим цианамидом RCN (1.2 экв.) и амидоксимом R''C(NH<sub>2</sub>)=NOH (R'' = Me, Ph; 1 экв.) (этилацетат, 80 °С, 20 ч) в виде белого осадка (выходы 86–96%) (Схема 13, а). При действии ПТСК•Н<sub>2</sub>О (1 экв) на раствор комплекса **2a–f** в метаноле (комнатная температура (КТ), 5 мин) происходит образование солей **[3a–f]**(*p*-TolSO<sub>3</sub>) (79–99%) (Схема 13, b) [1]. Комплексы **2** и соли **3** являются интермедиатами в промотированном  $Zn^{II}$  образовании 1,2,4-оксадиазолов из амидоксимов и нитрилов.



R	R''	Обозначение в тексте	Выход (%)	
			2	[3] ( <i>p</i> -TolSO <sub>3</sub> )
NMe <sub>2</sub>	Me	<b>a</b>	89	97
	Ph	<b>b</b>	96	99
NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	Me	<b>c</b>	86	98
	Ph	<b>d</b>	87	93
NHCOPh	Me	<b>e</b>	95	87
	Ph	<b>f</b>	93	79

Схема 13. Получение амидиниевых и иминиевых солей.

Работы нашей научной группы позволили установить принципиальные стадии образования 1,2,4-оксадиазолов из амидоксимов и нитрилов в присутствии солей  $Zn^{II}$ , возможность выделения нестабильных иминоацилированных амидоксимов в виде иминиевых солей и их конверсию в 1,2,4-оксадиазолы. Эти иминиевые соли ранее были малоизучены, поэтому требуется дальнейшее изучение их строения, синтеза и реакционной способности.

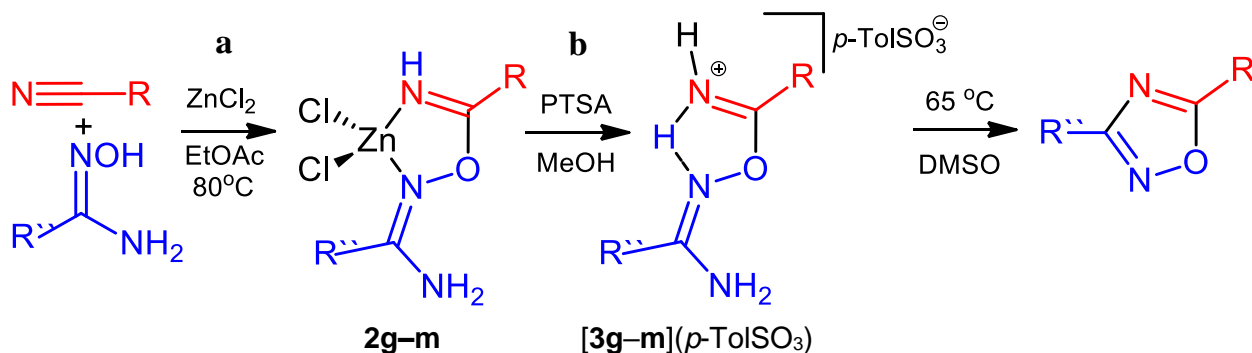
Таким образом, **целью данной работы** являлось изучение новых подходов к синтезу солей *O*-иминоациламидоксимов и *O*-карбоксимидамидоксимов, выявление особенностей их строения и реакционной способности. Были поставлены следующие **задачи**: (1) распространить реакцию амидоксимов с нитрилами в присутствии  $Zn^{II}$ , приводящей к образованию солей *O*-иминоациламидоксимов и *O*-карбоксимидамидоксимов, на широкий круг амидоксимов и нитрилов; (2) оптимизировать условия синтеза иминиевых и амидиниевых солей с использованием различных солей  $Zn^{II}$  и растворителей, изменением порядка прибавления реагентов; (3) изучить строение полученных амидиниевых солей в растворе и твёрдой фазе; (4) изучить реакционную способность иминиевых и амидиниевых солей в контексте образования 1,2,4-оксадиазолов; (5) уточнить механизм образования 1,2,4-оксадиазолов из амидоксимов и нитрилов в присутствии  $Zn^{II}$ ; (6) оптимизировать условия синтеза 1,2,4-оксадиазолов из амидоксимов и нитрилов в присутствии солей цинка(II).

## 2. Обсуждение результатов

### 2.1 Синтез иминовых солей $[3g-m](p\text{-TolSO}_3)$ с использованием $\text{ZnCl}_2$ и ПТСК $\cdot\text{H}_2\text{O}$

Реакция амидоксимов с нитрилами была распространена нами на различные амидоксимы (Схема 14). Синтез комплексов  $\text{Zn}^{\text{II}}$  с координированным *O*-карбаминамидоксимами **2k–m** осуществлён при взаимодействии  $\text{ZnCl}_2$  (1 экв.) с соответствующим цианамидом  $\text{RCN}$  ( $\text{R} = \text{NMe}_2, \text{N}(\text{CH}_2)_5$ ) (1.2 экв.) и амидоксимом  $\text{R}''\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NOH}$  ( $\text{R}'' = p\text{-BrC}_6\text{H}_4, \text{PhCH}_2$ ; 1 экв.) (этилацетат, 80 °С, 20 ч). Комплексы выделены в виде белого осадка (Схема 14, а). При действии ПТСК $\cdot\text{H}_2\text{O}$  (1 экв) на раствор комплексов **2k–m** в метаноле (комнатная температура (КТ), 5 мин) происходит образование солей  $[3k-m](p\text{-TolSO}_3)$  (81–92%) (Схема 14, б). Синтез солей  $[3k-m](p\text{-TolSO}_3)$  был выполнен по методике, описанной в работе [1].

Помимо этого, в настоящей работе были изучены реакции «классических» нитрилов  $\text{RCN}$  ( $\text{R} = \text{Et}, \text{Ph}$ ) с амидоксимами  $\text{R}''\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NOH}$  ( $\text{R}'' = \text{Me}, \text{Ph}$ ) в присутствии  $\text{ZnCl}_2$  и превращение соответствующих иминокомплексов в иминовые соли (Схема 14).



R	R''	Обозначение в тексте	Выход (%)	
			2	[3] ( <i>p</i> -TolSO <sub>3</sub> )
Ph	Me	<b>g</b>	75	—
	Ph	<b>h</b>	87	88
Et	Me	<b>i</b>	—	—
	Ph	<b>j</b>	88	—
NMe <sub>2</sub>	PhCH <sub>2</sub>	<b>k</b>	—*	85
NMe <sub>2</sub>	<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>l</b>	—*	92
N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>m</b>	—*	81

**Схема 14.** Получение амидиниевых и иминиевых солей (\* – выходы комплексов не определялись).

Комплексы **2g,h** образуются в результате реакции бензонитрила (2 или 5-кратный избыток по отношению к амидоксиму) с амидоксимами  $R''C(NH_2)=NOH$  ( $R'' = Me, Ph$ ; 1 экв.) и  $ZnCl_2$  (1 экв.) (этилацетат, 80 °С, 48 ч) с выходами 75% и 87% соотв. Комплекс **2j** (88%) был синтезирован из бензамидоксима (1 экв.) и  $ZnCl_2$  (1 экв.) в среде EtCN (300-кратный избыток по отношению к амидоксиму) (80 °С, 48 ч). Попытки выделить производное пропионитрила и ацетамидоксима приводили к образованию некристаллизующегося жёлтого маслянистого остатка. Однако был осуществлён анализ остатка с помощью метода электроспрей масс-спектрометрии высокого разрешения (ЭСМСВР) и в спектре были детектированы пики комплекса **2i** (227.988  $[M - Cl]^+$ , вычислено 227.988), свободного имина  $HN=C(Me)ON=C(NH_2)Et$  (130.098  $[M + H]^+$ , вычислено 130.098), ацетамидоксима (75.056  $[M + H]^+$ , вычислено 75.056) и амида пропионовой кислоты (74.061  $[M + H]^+$ , вычислено 74.061).

Комплексы **2g,h** и **2j** растворяются в диметилсульфоксиде (ДМСО) и в метаноле при нагревании, это позволило провести высвобождение иминолигандов в виде иминиевых солей (**Схема 14, b**). При действии ПТСК (1 экв.) на раствор комплексов **2g,h** и **2j** в метаноле (КТ, 5 мин) образуются соли **[3g,j](p-TolSO<sub>3</sub>)** и соль **[3h](p-TolSO<sub>3</sub>)**; последняя была выделена в виде индивидуального соединения (88%). Соли **[3g](p-TolSO<sub>3</sub>)** и **[3j](p-TolSO<sub>3</sub>)** разлагаются сразу же при их образовании (при КТ время разложения меньше минуты) и зафиксировать их удалось лишь в растворе с помощью ЭСМСВР **[3g](p-TolSO<sub>3</sub>)**: 193.122  $[M]^+$ , вычислено 193.122; **[3j](p-TolSO<sub>3</sub>)**: 207.137  $[M]^+$ , вычислено 207.137.

Синтез солей **[3g,h](p-TolSO<sub>3</sub>)** и **[3j](p-TolSO<sub>3</sub>)** в отличие от **[3a-f](p-TolSO<sub>3</sub>)** (см. раздел 1, стр. 11–12) и **[3k-m](p-TolSO<sub>3</sub>)** требует использования большего количества нитрила на первой стадии (**Схема 14**) (2-ух кратный избыток по отношению к амидоксиму или реакция в соотношении 1:1, соответственно) для достижения приемлемых выходов продукта. Это может быть объяснено более слабыми нуклеофильными свойствами атома азота бензонитрила и пропионитрила (содержащих слабые донорные заместители Et и Ph) по сравнению с нитрильным атомом азота цианамидов (содержащих сильный донорный заместитель  $NR_2$ ). Чем выше нуклеофильность атома азота нитрильной группы, тем выше равновесная концентрация

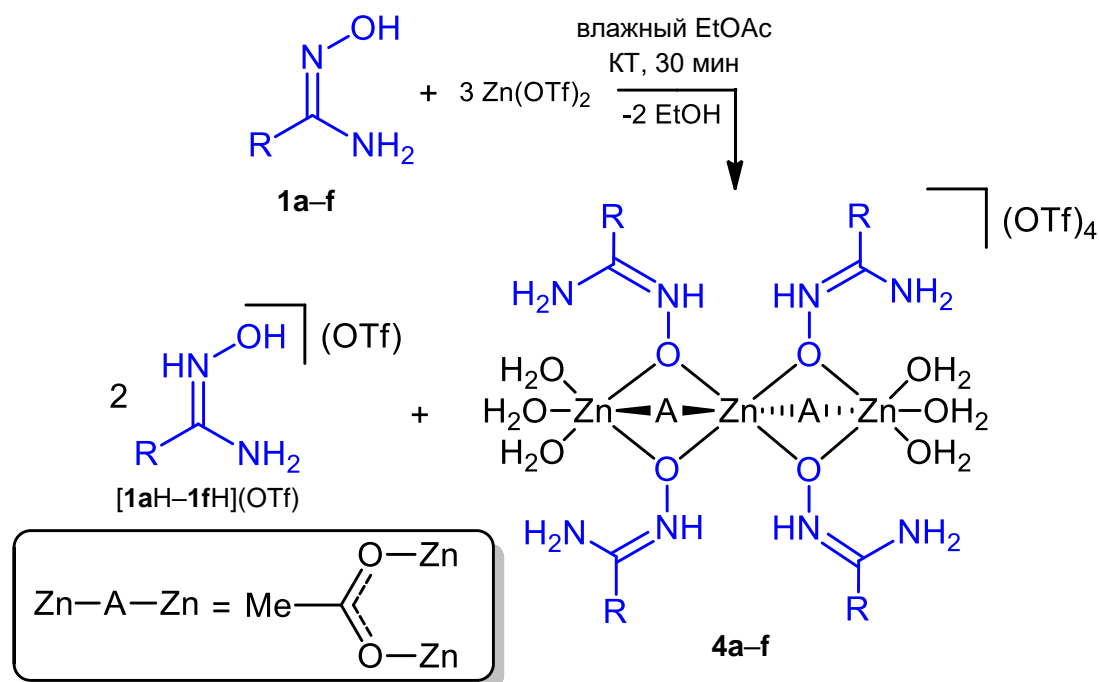
координированного к металлоцентру  $\text{Zn}^{\text{II}}$  нитрильного субстрата, тем легче протекает промотируемая цинком реакция нуклеофильного присоединения.

Из полученных данных можно сделать заключение о том, что, во-первых, цинк(II) промотирует сочетание нитрилов  $\text{RCN}$  ( $\text{R} = \text{Et}, \text{Ph}$ ) с амидоксимами  $\text{R}''\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NOH}$  ( $\text{R}'' = \text{Me}, \text{Ph}$ ); во-вторых, реакция с  $\text{RCN}$  ( $\text{R} = \text{Alk}, \text{Ar}$ ) требует использования избытка нитрила по сравнению с  $\text{NCNR}_2$ ; в-третьих, иминолиганды могут быть легко выделены из внутренней координационной сферы  $\text{Zn}^{\text{II}}$  действием кислоты.

## 2.2 Синтез иминиевых солей $[\mathbf{5a-f}](\text{OTf})$ с использованием $\text{Zn}(\text{OTf})_2$

**2.2.1 Комплексы цинка(II) с амидоксимами.** Сочетание амидоксимов и нитрилов в присутствии  $\text{ZnCl}_2$  протекает в этилацетате в гетерофазном варианте, что увеличивает время и температуру реакции, изменение порядка смешения реагентов не приводит к гомофазному варианту. С целью оптимизации условий цинк(II)-промотируемого сочетания амидоксимов и нитрилов в реакцию были вовлечены различные соли цинка(II). Предварительные эксперименты показали, что галогенидные соли цинка(II) (например  $\text{ZnX}_2$ ,  $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ), как и  $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ , образуют осадки комплексов с амидоксимами в  $\text{EtOAc}$ , что было доказано с помощью ЭСМСВР и спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ . При использовании  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  ( $\text{OTf} = \text{CF}_3\text{SO}_3$ ) в качестве соли комплексы с амидоксимами, образующиеся в  $\text{EtOAc}$ , являются растворимыми. Таким образом, в качестве исходных материалов для развития реакции цинк(II)-промотируемого сочетания амидоксимов с нитрилами мы выбрали  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  и амидоксимы  $\text{RC}(=\text{NOH})\text{NH}_2$  ( $\text{R} = \text{Ph}$  **1a**, *p*- $\text{BrC}_6\text{H}_4$  **1b**, *p*- $\text{PhC}\equiv\text{CC}_6\text{H}_4$  **1c**, *p*- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$  **1d**;  $\text{CH}_3$  **1e**,  $\text{PhCH}_2$  **1f**). Амидоксимы **1a–f** реагируют с  $\frac{1}{2}$  мольных эквивалента  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (этилацетат, 30 мин, КТ), с образованием трехъядерных комплексов цинка(II), **4a–f** и амидоксимных солей  $[\mathbf{1aH-fH}](\text{OTf})$  (Схема 15).





R	Обозначение в тексте	Выход (%)
		4•2[1H](OTf)
Ph	a	ок. 100%
<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	b	
<i>p</i> -PhCCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	c	
<i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	d	
Me	e	
PhCH <sub>2</sub>	f	

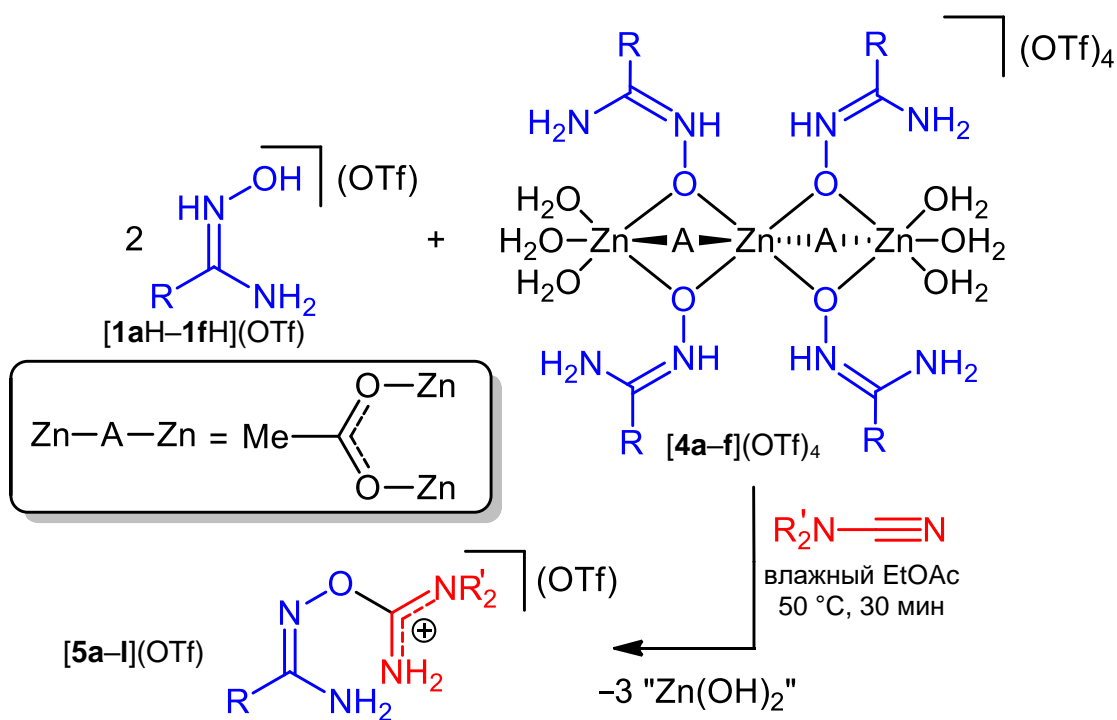
**Схема 15.** Образование трехъдерного амидоксимного комплекса цинка(II).

Комплексы **4a–f** и трифлаты **[1aH–1fH](OTf)** имеют похожую растворимость в органических растворителях (например, они растворимы в метаноле, этилацетате, диметилсульфоксиде, 1,4-диоксане, или ацетоне). Комплексы **4a–f** разлагаются на силикагеле. Таким образом, комплексы **4a–f** не были отделены от трифлатов **[1aH–1fH](OTf)**, и были охарактеризованы в смеси с солями. Комплекс **4a** был получен в виде чистого соединения в небольшом количестве, путем механического разделения кристаллов, полученных перекристаллизацией из смеси EtOAc–CHCl<sub>3</sub>, и был охарактеризован с помощью рентгеноструктурного анализа монокристаллов. Сравнение данных порошковой дифракции смеси **4a** с 2 эквивалентами **[1aH](OTf)**, полученного по

реакции **1a** с TfOH в разбавленном растворе, и **4a** (данные моделируется из РСА монокристаллов) показывает отличие фаз, соответственно ассоциат **4a**•2[**1aH**](OTf) не является механической смесью комплекса **4a** и соли [**1aH**](OTf).

Ассоциаты **4a–f**•2[**1aH–1fH**](OTf) образуются при различных молярных соотношениях Zn(OTf)<sub>2</sub> и амидоксимов (от 5 : 1 до 1 : 5), помимо ассоциата и исходных реагентов в реакционной смеси никакие другие продукты не обнаруживаются. Так, в частности, в случае мольного соотношения 4:3 между амидоксимом **1a** и Zn(OTf)<sub>2</sub>, 2 эквивалента [**1aH**](OTf) образуется вместе с 1 эквивалентом **4a**, а в маточном растворе остаётся только сольватированный Zn(OTf)<sub>2</sub>. Кроме того, образование **4a–f**•2[**1aH–1fH**](OTf) протекает даже в свежеперегнанном EtOAc, что, скорее всего, указывает на гидролиз EtOAc в реакционной смеси.

**2.2.2 Промотируемое Zn(OTf)<sub>2</sub> сочетание амидоксимов и нитрилов.** Соединения **4a–f**•2[**1aH–1fH**](OTf), образующиеся *in situ* в растворе EtOAc из 6 эквивалентов соответствующих амидоксимов **1a–f** и 3 эквивалентов Zn(OTf)<sub>2</sub>, вступают в реакцию с 6 эквивалентами R<sup>2</sup>NCN (R<sup>2</sup> = Me, ½(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>) и в течение 30 мин при 50 °C или в течение 3 ч при комнатной температуре образуют бесцветные осадки *O*-карбамидиниевых солей [**5a–I**](OTf), которые были выделены с 85–98% выходами (расчёт по количеству амидоксима) (**Схема 16**). Согласно данным ЭСМСБР, продукт сочетания образуется через 5 мин после перемешивания исходных компонентов (пик катиона амидиниевой соли [HN=C(NR'<sub>2</sub>)ON=C(NH<sub>2</sub>)R + H]<sup>+</sup> в ЭСМСБР<sup>+</sup>). Скорее всего, цинк(II)-промотируемое сочетание амидоксимов и нитрилов протекает быстро и дальнейшее формирование солей зависит от скорости гидролиза комплексов цинка(II), которое протекает медленно.



$\text{R}'_2\text{N}$	<b>R</b>	Обозначение в тексте	Выход (%)
			$4 \cdot 2[\text{1H}](\text{OTf})$
<b>Me<sub>2</sub>N</b>	Ph	<b>a</b>	97
	<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>b</b>	98
	<i>p</i> -PhCCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>c</b>	94
	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>d</b>	95
	Me	<b>e</b>	95
	PhCH <sub>2</sub>	<b>f</b>	94
<b>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N</b>	Ph	<b>g</b>	93
	<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>h</b>	92
	<i>p</i> -PhCCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>i</b>	85
	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>j</b>	89
	Me	<b>k</b>	93
	PhCH <sub>2</sub>	<b>l</b>	87

**Схема 16.** Образование amidиниевых солей  $[\text{5a-l}](\text{OTf})$  в результате цинк(II)-промотируемого сочетания амидоксимов и нитрилов.

В условиях данной реакции классические нитрильные субстраты, такие как бензонитрил и пропионитрил, не вступают в реакцию с амидоксимами **1a-f**. Более того,

данная реакция не протекает при 50 °С с 10-кратным избытком PhCN или EtCN относительно количества амидоксима; проведение реакции при 80 °С в течение 6 ч приводит к смеси не идентифицированных продуктов. Таким образом, данная реакция промотируемого Zn(OTf)<sub>2</sub> сочетания амидоксимов и нитрилов является специфичной для диалкилцианамидов и не протекает в случае «классических» RCN. Эти хорошо согласуется с результатами ранее изученного ZnCl<sub>2</sub>-промотируемого сочетания амидоксимов и нитрилов (см. раздел 2.1), где обычные нитрилы RCN проявляли меньшую активность, чем высоко реакционноспособные диалкилцианамиды.

Было исследовано влияние среды на протекание реакции образования амидиниевых солей [5a–l](OTf) в результате цинк(II)-промотируемого сочетания амидоксимов и нитрилов (Таблица 1). Добавление эквивалентного количества уксусной кислоты к реакционной смеси приводит к двукратному снижению скорости реакции в EtOAc. При добавлении избытка MeCO<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H или [N(*n*-Bu)<sub>4</sub>](OAc) реакция полностью прекращается. Добавление 1 эквивалента уксусной кислоты через 15 мин от начала реакции не имеет никакого эффекта на скорость реакции. После полной деструкции комплекса Zn<sup>II</sup> и образования соответствующих амидиниевых солей, цинк(II) переходит в Zn(OAc)<sub>2</sub> в EtOAc.

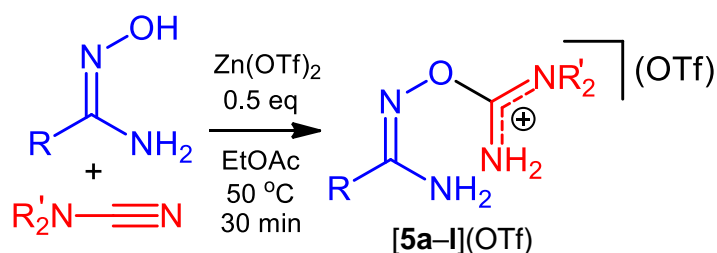
Добавляемые реагенты	EtOAc
—	30 мин
AcOH (2 экв)	1 ч
AcOH (5 экв)	Нет реакции
AcOH (10 экв)	Нет реакции
AcOH (100 экв)	Нет реакции
F <sub>3</sub> CCO <sub>2</sub> H (2 экв)	Нет реакции
[N( <i>n</i> -Bu) <sub>4</sub> ](OAc) (2 экв)	Нет реакции
H <sub>2</sub> O (2 экв)	2 ч

**Таблица 1.** Эффект введения различных добавок на протекание реакции в EtOAc.

Принимая во внимание результаты экспериментов, можно сделать вывод, что генерация [5a–l](OTf) в EtOAc зависит от тонкого баланса в нуклеофильности, кислотно-основных свойствах свободных и координированных форм и концентрации всех реагентов системы. Лучшими условиями для реакции является отсутствие каких-либо

добавок в растворе EtOAc. Добавление кислоты может привести к протонированию и дезактивации амидоксима, добавление аниона  $\text{OAc}^-$  (в виде соли аммония) или воды может блокировать координационные вакансии  $\text{Zn(II)}$ , что останавливает цинк(II)-промотируемое сочетание амидоксимов и нитрилов. Однако небольшое количество уксусной кислоты и/или воды требуется для следующей стадии в качестве источников протонов для декоординации продукта сочетания в виде соли иминия.

Результаты этой части работы можно рассматривать с нескольких точек зрения. Мы разработали простой, быстрый *one-pot* способ генерации прекурсоров для синтеза 1,2,4-оксадиазола, а именно *O*-карбамидинамидоксимных солей из амидоксимов и цианамидов в присутствии  $\text{Zn(OTf)}_2$ . Эта реакция, в отличие от ранее изученных на основе  $\text{ZnCl}_2$ , не требует использования добавки сильной кислоты из-за протекающего гидролиза комплекса  $\text{Zn}^{\text{II}}$  с *O*-карбамидинамидоксимным лигандом в растворе EtOAc (Схема 17).



**Схема 17.** *One-pot* образование *O*-карбамидинамидоксимных солей.

Кроме того, было показано, что промотируемое  $\text{Zn(OTf)}_2$  сочетание амидоксимов и цианамидов  $\text{R}_2\text{NCN}$  происходит значительно быстрее и в более мягких условиях относительно ранее известной реакции, промотируемой  $\text{ZnCl}_2$  (30 мин при 50 °C в присутствии  $\text{Zn(OTf)}_2$  вместо 20 ч при 80 °C в присутствии  $\text{ZnCl}_2$ ). Это наблюдение указывает на то, что скоростью определяющим фактором реакции, промотируемой  $\text{ZnCl}_2$ , скорее всего, является растворимость исходного амидоксимного комплекса цинка(II), а не активация нитрила металлоцентром  $\text{Zn(II)}$ . В случае реакции  $\text{Zn(OTf)}_2$ , в EtOAc скорость образования амидиниевых солей зависит от скорости гидролиза комплекса  $\text{Zn}^{\text{II}}$  с *O*-карбамидинамидоксимным лигандом, а константа скорости образования продуктов сочетания амидоксимов и нитрилов внутри координационной сферы цинка(II) не вносит большой вклад в общую константу скорости реакции.

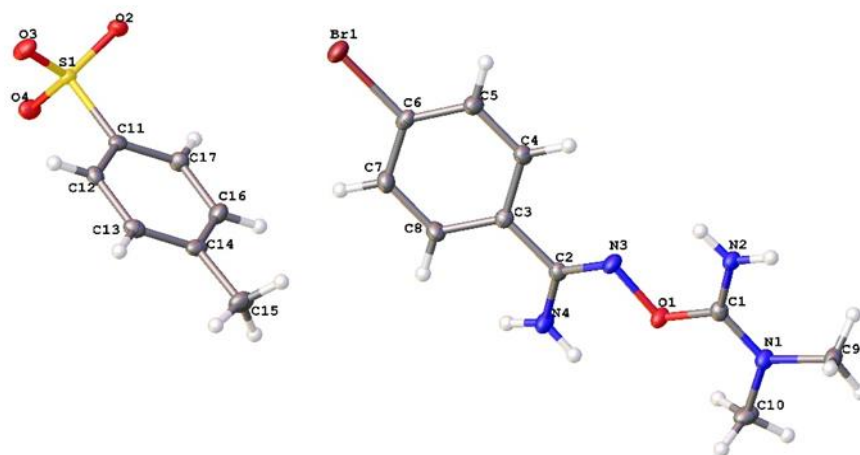
Также было обнаружено, что трифлат цинка(II) в EtOAc образует трехъядерные амидоксимные комплексы, которые быстро реагируют с цианамидами в гомогенной среде, но не реагируют с менее активными нитрилами PhCN и EtCN.

## 2.3 Описание структуры иминиевых солей

**2.3.1 Характеристика солей.** Соли **[3h,k-m](p-TolSO<sub>3</sub>)** и **[5a-l](OTf)** были охарактеризованы с помощью данных элементного анализа (C,H,N), спектрометрии ЭСМСВР, спектроскопии ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}, а также с помощью РСА для **[3k-m](p-TolSO<sub>3</sub>)**. Соль **[3h](p-TolSO<sub>3</sub>)** была дополнительно охарактеризована с помощью спектроскопии НПВО и твердотельного ЯМР <sup>13</sup>C. В диапазоне положительно заряженных ионов спектра ЭСМСВР были найдены пики [M]<sup>+</sup>. Предположенные формулы солей **[3h,k-m](p-TolSO<sub>3</sub>)** и **[5a-l](OTf)** согласуются с данными элементного анализа (C,H,N). Присутствие воды в структуре солей **[3k-m](p-TolSO<sub>3</sub>)** подтверждается двумя пикам в диапазоне 3580–3470 см<sup>-1</sup> в ИК спектре, которые могут быть отнесены к ν(O–H). В диапазоне 1697–1597 см<sup>-1</sup> в ИК спектрах наблюдаются два сигнала поглощения ν(C=N). ЯМР <sup>1</sup>H спектры солей **[3h,k-m](p-TolSO<sub>3</sub>)** и **[5a-l](OTf)** содержат сигнал в диапазоне от 10.88 до 7.64 м.д., который соответствует =NH<sub>2</sub> группе. ЯМР <sup>1</sup>H спектры солей **[3k,l](p-TolSO<sub>3</sub>)** и **[5a-g](OTf)** содержат сигнал в диапазоне от 3.13 до 2.78 м.д., который соответствует N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> группе. Характеристичные сигналы в ЯМР <sup>1</sup>H будут рассмотрены ниже для солей **[3k-m](p-TolSO<sub>3</sub>)**, в обсуждении эксперимента ЯМР <sup>1</sup>H при различных температурах. ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} спектры солей **[3h,k-m](p-TolSO<sub>3</sub>)** и **[5a-l](OTf)** содержат два сигнала в области 170.02–156.51 м.д., что соответствует кватернизованным атомам С карбамина, N–C=N и O–C=N групп, сильно-полюсные сигналы относятся к группам N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> и PhCH<sub>2</sub>.

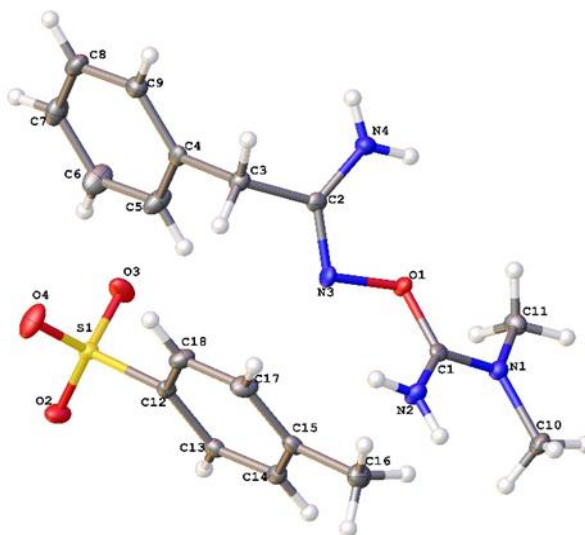
**2.3.2 Рентгеноструктурный анализ монокристаллов солей [3k-m](p-TolSO<sub>3</sub>).** С помощью РСА охарактеризовано три соли **[3k-m](p-TolSO<sub>3</sub>)**. Они состоят из катиона и аниона, который является типичным, поэтому не будет подробно рассматриваться ниже. В молекулярных структурах **[3k](p-TolSO<sub>3</sub>)**, **[3l](p-TolSO<sub>3</sub>)** и **[3m](p-TolSO<sub>3</sub>)** (Рис. 1–3), связи O(1)–C(1), N(4)–C(2), и N(1)–C(1) [1.331(2)–1.339(5), 1.334(2)–1.342(3), и 1.321(2)–1.327(2) Å, соотв.] относятся к нормальным одинарным связям. Расстояние O(1)–N(3)

[1.458(2)–1.483(2) Å] больше обычной O–N<sup>sp2</sup> связи [1.394 ± 0.057 Å] и это характерно для *O*-имидамоидоксимов [55]. Связь N(2)–C(1) варьируется в пределах 1.306(5)–1.315(2) Å, что показывает среднее значение между одинарной и двойной связью и отражает её амидный характер [55]. Длина связи N(3)–C(2) лежит в пределах от 1.302(2) до 1.311(2) Å, что отражает полуторный характер этой связи.



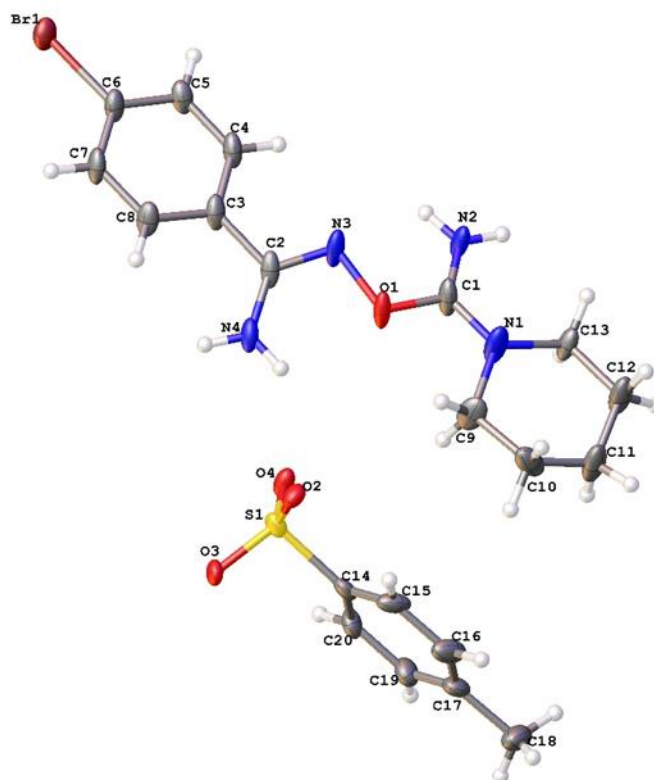
**Рисунок 1.** Молекулярная структура [3k](*p*-TolSO<sub>3</sub>) с нумерацией атомов.

Тепловые эллипсоиды приведены с 50% вероятностью.



**Рисунок 2.** Молекулярная структура [3l](*p*-TolSO<sub>3</sub>) с нумерацией атомов.

Тепловые эллипсоиды приведены с 50% вероятностью.



**Рисунок 3.** Молекулярная структура **[3m](p-TolSO<sub>3</sub>)** с нумерацией атомов.

Тепловые эллипсоиды приведены с 50% вероятностью.

**Таблица 2.** Избранные длины связей (Å) и величины углов (°) для солей **[3k–m](p-TolSO<sub>3</sub>)**.

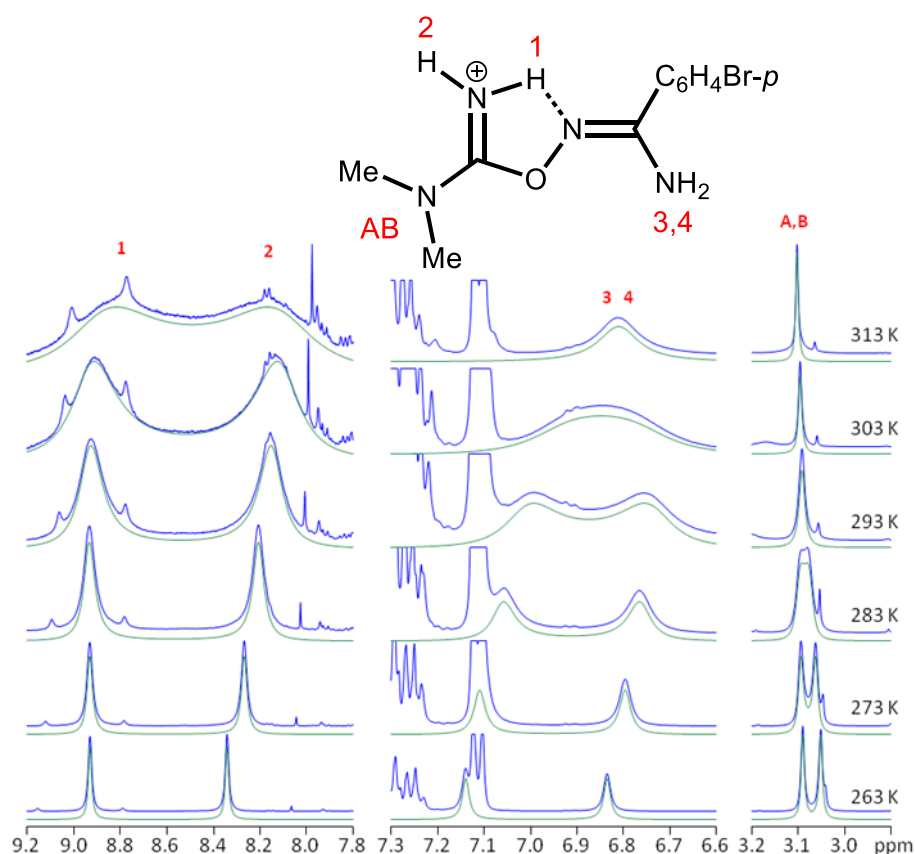
Расстояния / Углы	<b>[3k](p-TolSO<sub>3</sub>)</b>	<b>[3l](p-TolSO<sub>3</sub>)</b>	<b>[3m](p-TolSO<sub>3</sub>)</b>
N(1)–C(1)	1.321(2)	1.327(2)	1.323(6)
N(2)–C(1)	1.315(2)	1.311(2)	1.306(5)
O(1)–C(1)	1.334(2)	1.331(2)	1.339(5)
O(1)–N(3)	1.484(2)	1.458(2)	1.462(4)
N(3)–O(1)–C(1)	112.4(1)	111.6(1)	111.4(3)
O(1)–C(1)–N(2)	121.2(2)	122.2(2)	120.4(4)
O(1)–C(1)–N(1)	114.7(1)	113.7(2)	114.4(4)

Двугранные углы в фрагменте N(3)–O(1)–C(1)–N(2) лежат в пределе от –1.29 до 13.24°, что способствует образованию внутримолекулярной водородной связи между водородом H–N(2) и атомом N(3), это объясняется плоской структурой данного фрагмента. Наличие внутримолекулярной водородной связи также доказано с помощью динамического эксперимента <sup>1</sup>H ЯМР (см. ниже).



**2.3.3 Динамический  $^1\text{H}$  ЯМР эксперимент.** Характерной особенностью спектров ЯМР  $^1\text{H}$  соединений  $[\mathbf{3k-m}](p\text{-TolSO}_3)$  при комнатной температуре является наличие двух уширенных сигналов в районе 8.62–8.76 и 6.93–7.43 м.д., которые соответствуют двум  $\text{NH}_2$  группам и имеют температурно зависимый характер.

Для измерений температурной зависимости спектра ЯМР  $^1\text{H}$ , соли  $[\mathbf{3k-m}](p\text{-TolSO}_3)$  были растворены в смеси  $\text{CD}_2\text{Cl}_2:\text{DMSO-d}_6$  (3:2, v/v). Спектры были записаны в диапазоне температур от 243 до 313 К с шагом в 5 К. При температуре 263 К в спектре видны четыре сигнала индивидуальных протонов  $\text{NH}$ , которые уширяются и коалесцируют в два сигнала при температуре 303 К, после чего, при повышении температуры, ускоряется вращение групп вокруг  $\text{CN}$  связи в масштабе времени эксперимента ЯМР, что приводит к слиянию двух сигналов в один (**Рис. 4**). Один сигнал из четырёх проявляет меньшую температурную зависимость, что косвенно подтверждает наличие у соответствующего ему протона внутримолекулярной водородной связи  $\text{N}(2)\cdots\text{H}\cdots\text{N}(3)$ . Остальные протоны  $\text{NH}$  групп вовлечены в слабое взаимодействие с молекулами растворителя ( $\text{DMSO-d}_6$ ), которое уменьшается с ростом температуры. Протоны  $\text{NR}_2$  групп также удаётся различить при понижении температуры, что говорит о замедленном вращении этой группы вокруг связи  $\text{CN}$ .



**Рисунок 4.** Фрагменты спектров динамического ЯМР  $^1\text{H}$  для соли  $[\mathbf{3k}](p\text{-TolSO}_3)$ .

Объединив данные РСА и ЯМР экспериментов, мы можем утверждать, что водородная связь в молекулах  $[\mathbf{3k-m}](p\text{-TolSO}_3)$  (Рис. 4) присутствует как в кристаллическом состоянии, так и в растворе. Внутримолекулярная водородная связь такого типа дополнительно стабилизирует амидиниевые соли. Из эксперимента ЯМР  $^1\text{H}$  были рассчитаны энергии вращения амидных групп (расчёты были проведены Петром Михайловичем Толстым в рамках написания совместной статьи в *Journal of Molecular Structure* (Таблица 3) [25]). Полученные данные хорошо коррелируют с литературными значениями для амидных групп и для гуанидениевых солей [25], что косвенно свидетельствует о полуторности связей  $\text{N}(1)\text{--C}(1)$ ,  $\text{C}(1)\text{--N}(2)$  и  $\text{N}(4)\text{--C}(2)$ , и распределении положительного заряда внутри амидиниевой группы. Кроме того, была проведена теоретическая оценка соответствующих барьеров вращения (см. далее раздел 2.3.4).

**Таблица 3.** Энергии барьеров вращения, рассчитанные на основании данных эксперимента ЯМР  $^1\text{H}$  и полученные с помощью теоретических (DFT) расчётов (в скобках).

(ккал/моль)	$[\mathbf{3k}]^+$	$[\mathbf{3l}]^+$	$[\mathbf{3m}]^+$
$E_{12}$	$15.3 \pm 0.4$	$15.4 \pm 0.3$	$16.4 \pm 0.5$
$E_{34}$	$15.8 \pm 0.4$	$15.5 \pm 0.6$	$16.0 \pm 0.6$
$E_{\text{AB}}$	$18.3 \pm 0.4$ (17.1)	$13.8 \pm 0.2$ (17.2)	$15.8 \pm 0.3$ (15.7)

**2.3.4 Теоретические расчёты структуры иминиевых солей и механизма их циклизации в 1,2,4-оксадиазолы.** Квантовохимические расчёты были проведены Александром Сергеевичем Новиковым – постдоком кафедры ФОХ СПбГУ [25], в данную магистерскую диссертацию они включены исключительно для сохранения целостности диссертационной работы.

Величины барьеров вращения для групп  $\text{NR}_2$  ( $E_{\text{AB}}$ ) были изучены с помощью сканирования поверхности потенциальной энергии с учётом релаксации геометрии на каждом шаге (Таблица 3). Основываясь на найденной равновесной геометрии, мы

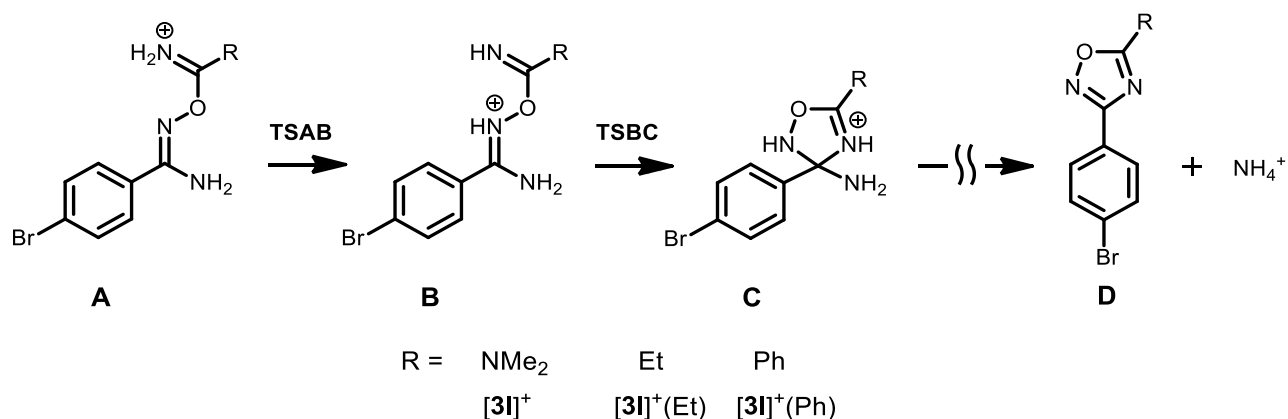
проварьировали двугранные углы O–C–N–C в диапазоне 360° с шагом 10°, при условии, что энергетические барьеры могут быть оценены как разница между полученной минимальной и максимальной величиной вычисленных полных электронных энергий [25].

Экспериментальные и теоретические значения барьеров вращения хорошо согласуются друг с другом (**Таблица 3**). Электронная плотность в иминиевой соли делокализована между всеми атомами азота, в результате чего связи CN имеют полуторный характер, что подтверждается типичными значениями их длин, полученными из данных РСА (**Таблица 2**), а также значениями рассчитанных коэффициентов Виберга ( $B_i$ ) (**Таблица 4**), вычисленных в рамках формализма натуральных связевых орбиталей (NBO), которые дают также сопоставимые значения для всех  $[N(NH_2)–C(C)]$ ,  $[C(C)–N(O)]$ ,  $[N(NH_2)–C(O)]$ , и  $[C(O)–N(NR_2)]$  связей.

**Таблица 4.** Рассчитанные коэффициенты Виберга для некоторых связей  $[3k–m]^+$ .

Связь	$[3k]^+$	$[3l]^+$	$[3m]^+$
$[N(NH_2)–C(C)]$	1.28	1.26	1.26
$[C(C)–N(O)]$	1.60	1.57	1.57
$[N(NH_2)–C(O)]$	1.32	1.32	1.31
$[C(O)–N(NR_2)]$	1.30	1.30	1.32

Гетероциклизация в 1,2,4-оксадиазолы является основным путём преобразования катионов  $[H_2N=C(R)ON=C(R')NH_2]^+$  в растворе, что делает эти соединения весьма неустойчивыми. Для того, чтобы понять, почему соединения с  $R = NAlk_2$  являются значительно более стабильными, чем с  $R = Alk$  и  $Ar$  [25], была выполнена теоретическая оценка общих барьеров активации для основных этапов преобразования иминиевой соли в 1,2,4-оксадиазол (**Схема 18**).



**Схема 18.** Основные стадии конверсии иминиевой соли в 1,2,4-оксадиазол (миграция протона и замыкание цикла).

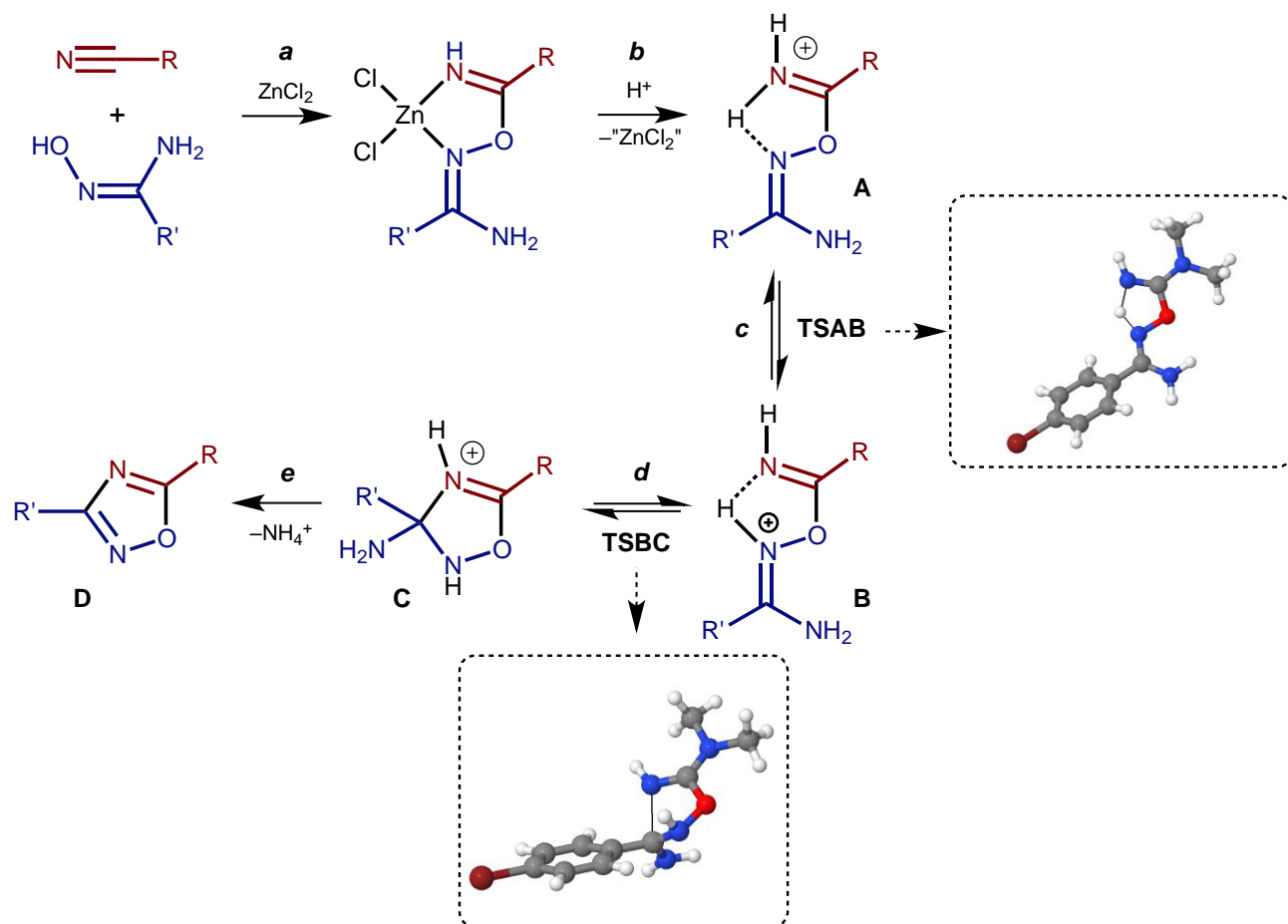
Энергетические профили превращения **A** → **D** для систем с  $\text{R} = \text{NMe}_2$ , Et, Ph показаны на **Рисунке П1** (см. раздел **8. Приложение**), рассчитаны общая энергия активации и энергия реакций ( $E_a$  и  $E$ ), энтальпии активации и энергия активации Гиббса ( $\Delta H^\ddagger$  и  $\Delta G^\ddagger$ ), а также энтальпии реакции и энергия реакции Гиббса ( $\Delta H$  и  $\Delta G$ ) для раствора в ДМСО, представлены в **Таблице П1** (см. раздел **8. Приложение**). Преобразование **A** → **D** термодинамически выгодно для всех изученных случаев. В случае  $[\mathbf{3I}]^+$ , энергия активации переноса протона выше, чем для замыкания кольца, в то время как для  $[\mathbf{3I}]^+(\text{Et})$  и  $[\mathbf{3I}]^+(\text{Ph})$  наблюдается противоположная ситуация. Суммарные активационные барьеры находятся в пределах 30.5-33.6 (B3LYP / 6-31G \*) и 26.0-30.8 (M06-2X/6-311+G\*\*) ккал/моль, в зависимости от схемы расчёта. Гетероциклизация кинетически затруднена в большей степени в случае  $[\mathbf{3I}]^+$  по сравнению с  $[\mathbf{3I}]^+(\text{Et})$  и  $[\mathbf{3I}]^+(\text{Ph})$ , что объясняет устойчивость соответствующей соли  $[\text{H}_2\text{N}=\text{C}(\text{NMe}_2)\text{ON}=\text{C}(\text{R}')\text{NH}_2](p\text{-TolSO}_3)$ .

По итогам раздела можно сделать следующие выводы:

Протонированные имины  $[\text{H}_2\text{N}=\text{C}(\text{R})\text{ON}=\text{C}(\text{R}')\text{NH}_2]^+$  (**A**, **Схема 3**), полученные из цианамидов ( $\text{R} = \text{NAlk}_2$ ), более устойчивы, чем те, что получены из обычных нитрилов ( $\text{R} = \text{Alk}$ , Ar). Первые могут быть выделены в виде стабильных солей, тогда как вторые легко самопроизвольно гетероциклизуются в соответствующие 1,2,4-оксадиазолы. Путём замены классических нитрилов на диалкилцианамиды в реакциях  $\text{Zn}^{\text{II}}$ -промотируемого амидоксим-нитрильного сочетания, нам удалось выделить имины, которые ранее считались неуловимыми.

Теоретическая оценка устойчивости  $[\text{H}_2\text{N}=\text{C}(\text{R})\text{ON}=\text{C}(\text{R}')\text{NH}_2]^+$  по отношению к гетероциклизации **A** → **D** показала, что она кинетически затруднена в большей степени

для соединений с  $R = NAlk_2$ , и это объясняет их низкую реакционную способность в образовании 1,2,4-оксадиазолов по сравнению с иминиевыми солями с  $R = Alk, Ar$ .

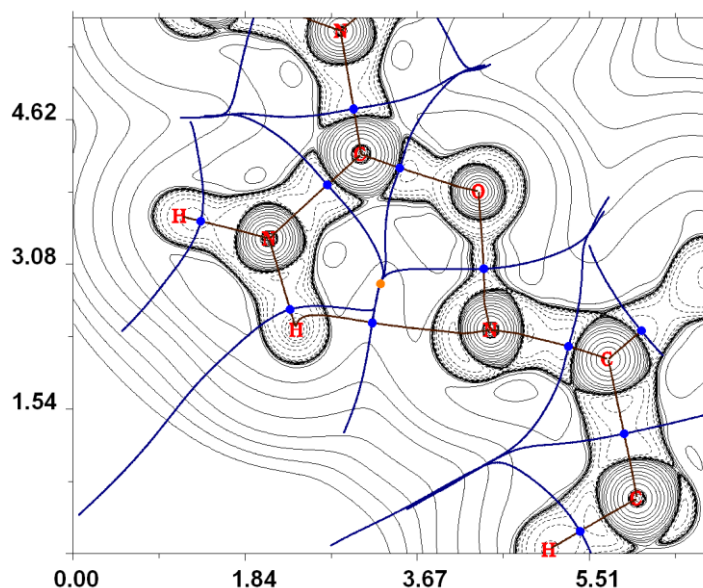


**Схема 19.** Механизм  $Zn^{II}/H^+$ -промотируемого образования 1,2,4-оксадиазолов.

Структурные данные в твёрдом состоянии и в растворе для соединений  $[H_2N=C(R)ON=C(R')NH_2](X)$  помогают понять относительную стабильность этих солей с  $R = NAlk_2$  и с  $R = Alk, Ar$ . Значения энергии активации барьеров вращения (14–18 ккал/моль по данным ДЯМР и 16–17 ккал/моль по результатам квантовохимических расчётов) вокруг связей CN для групп  $NR_2$  отражают делокализацию связей в  $[H_2N=C(NR_2)ON=C(R')NH_2]^+$ . Эта делокализация отвечает за стабилизацию положительно заряженного катиона иминия. Кроме того, анализ данных РСА твёрдого тела и коэффициентов Виберга, рассчитанных в данной работе, показывает, что связь CN имино-фрагмента в иминиевых солях  $[H_2N=C(R)ON=C(R')NH_2]^+$  имеет промежуточный характер между одинарной и двойной связью и наличие делокализации связей в этих

соединениях. Степень делокализации в  $[3I]^+$  выше, чем в  $[3I]^+(Et)$  и  $[3I]^+(Ph)$  по причине того, что в первом случае большее число связей CN участвуют в сопряжении.

Наличие водородной связи между атомом азота оксимного фрагмента и атомом водорода  $=NH_2$  группы была доказана двумя экспериментами: РСА и ДЯМР, а также с помощью квантовохимических расчетов (топологический анализ распределения электронной плотности в рамках формализма теории Бейдера, фиксация критической точки  $(3, -1)$  для связи  $N\cdots H$  и критической точки цикла  $(3, +1)$  (**Рисунок 5**))



**Рисунок 5.** Контурная диаграмма распределения лапласиана электронной плотности  $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ , линии связей и поверхности нулевого потока для  $[3I]^+$ . Критические точки связей  $(3, -1)$  отмечены синим цветом, критическая точка цикла – оранжевым, единицы длины – Å).

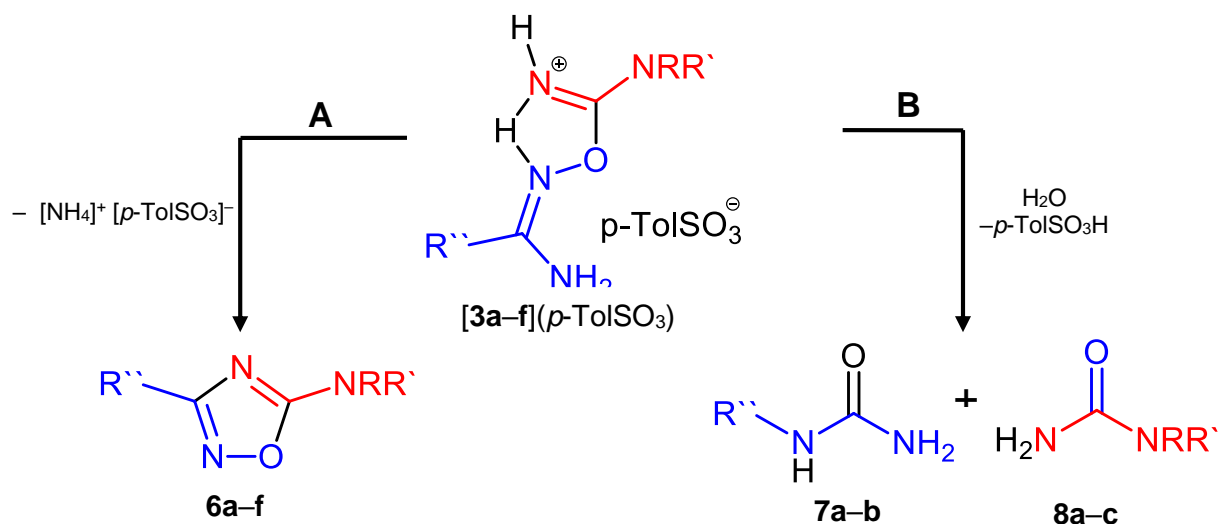
Теоретические расчеты прекрасно согласуются с экспериментальными данными и позволяют классифицировать это взаимодействие как водородную связь средней силы (6–7 ккал/моль) в соответствии с классификацией Jeffrey [26]. Несмотря на то, что эта водородная связь стабилизирует иминиевые соли, она слаба для того, чтобы предотвратить гетероциклизацию. Можно утверждать, что роль  $NH_2\cdots N(O)$  взаимодействия в гетероциклизации двояка, то есть она, с одной стороны, стабилизирует соответствующую молекулярную конфигурацию и, с другой стороны, облегчает перенос протона, что является необходимым условием для последующей реакции.

Эта работа дает дальнейшее понимание механизма  $Zn^{II}/H^+$ -промотированного образования 1,2,4-оксадиазолов (**Схема 19, D**) из амидоксимов и нитрилов. Ранее мы

установили, что первым шагом этого полезного синтетического преобразования является цинк(II)-промотируемое сочетание амидоксимов и нитрилов. В настоящей работе мы рассмотрели второй  $H^+$ -промотируемый шаг реакции (**A**  $\rightarrow$  **D**). Перенос протона **A**  $\rightarrow$  **B** является важным этапом, а для соединений с  $R = Alk$ ,  $Ar$  является гораздо более термодинамически выгодным процессом, чем для  $R = NAlk$ ; эта таутомеризация играет ключевую роль в формировании 1,2,4-оксадиазолов (**D**). Протонный перенос активирует карбонильный атом С в амидоксимном фрагменте (как электрофильный центр), и последующая внутримолекулярная нуклеофильная атака приводит к 1,2,4-оксадиазолам.

## 2.4 Конверсия амидиниевых и иминиевых солей в 1,2,4-оксадиазолы

В твёрдой фазе амидиниевые и иминиевые соли стабильны даже при нагревании в течение 24 ч при температурах ниже температур разложения на 10 °С. Амидиниевые соли [**3a–d,k–m**](*p*-TolSO<sub>3</sub>) с высокой донорной функцией амидной группы (NMe<sub>2</sub>, NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O), достаточно стабильны в растворах метанола и ДМСО при комнатной температуре в течение недели. Но амидиниевые соли [**3e**](*p*-TolSO<sub>3</sub>) и [**3f**](*p*-TolSO<sub>3</sub>), полученные из бензоилцианамиды, в растворах метанола и ДМСО при комнатной температуре за 3 часа претерпевают полное разложение с образованием 1,2,4-оксадиазола **6e,f**. Амидиниевые соли [**3a–f**](*p*-TolSO<sub>3</sub>) в растворах метанола и ДМСО при 65 °С в течение двух дней претерпевают полную конверсию с образованием 1,2,4-оксадиазолов **6a–f** и соответствующих мочевины: *N*-фенилмочевины **7** ( $R'' = Me$  **a**,  $Ph$  **b**) и *N,N*- $R,R'$ -мочевины **8a–c** ( $NRR' = NMe_2$  **a**,  $NC_4H_8O$  **b**,  $NHCOPh$  **c**) (Схема 20):



R''	Me			Ph		
R/R'	Me/Me	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	H/COPh	Me/Me	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	H/COPh
<b>1,2,4-Оксадиазол</b>	<b>6a</b>	<b>6c</b>	<b>6e</b>	<b>6b</b>	<b>6d</b>	<b>6f</b>

**Схема 20.** Пути разложения амидиниевых солей  $[\text{3a-f}](p\text{-TolSO}_3)$ .

В случае амидиниевых солей  $[\text{3a-f,k-m}](p\text{-TolSO}_3)$  побочным направлением реакции является образование двух замещённых мочевины **7** ( $R'' = \text{Me, Ph}$ ) и  $N,N$ - $R,R'$ -мочевины **8** ( $\text{NRR}' = \text{NMe}_2, \text{NC}_4\text{H}_8\text{O}, \text{NHCOPh}$ ) (Схема 20, В), в результате перегруппировки Тимана (Схема 21) (случай перегруппировки Бекмана для амидоксимов). Перегруппировка была доказана с помощью данных спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и хромато-масс спектрометрии с использованием стандартов. В качестве стандартов использовались синтезированные встречным путём соответствующие мочевины **7** и **8** и 1,2,4-оксадиазолы **6a-f**.



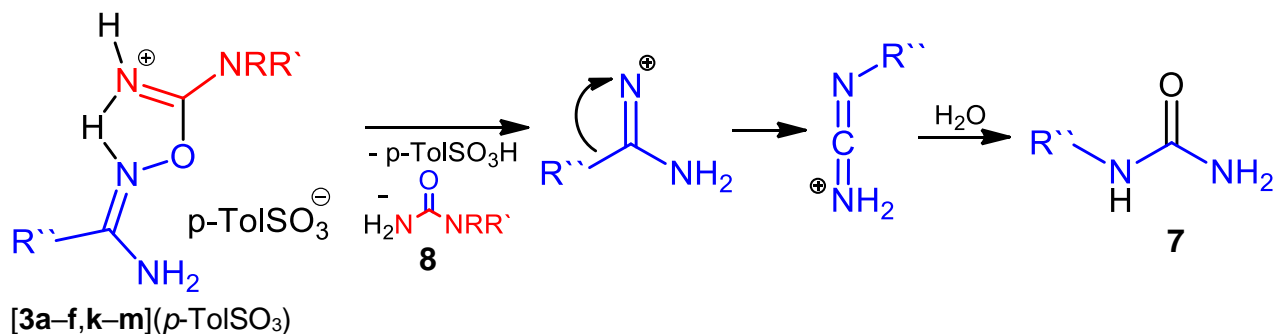


Схема 21. Перегруппировка Тимана.

В качестве доказательства образования монозамещённой мочевины **7a** из **[3a](*p*-TolSO<sub>3</sub>)** (Схема 21) ниже приведён спектр ЯМР <sup>1</sup>H реакционной смеси (Рисунок 6):

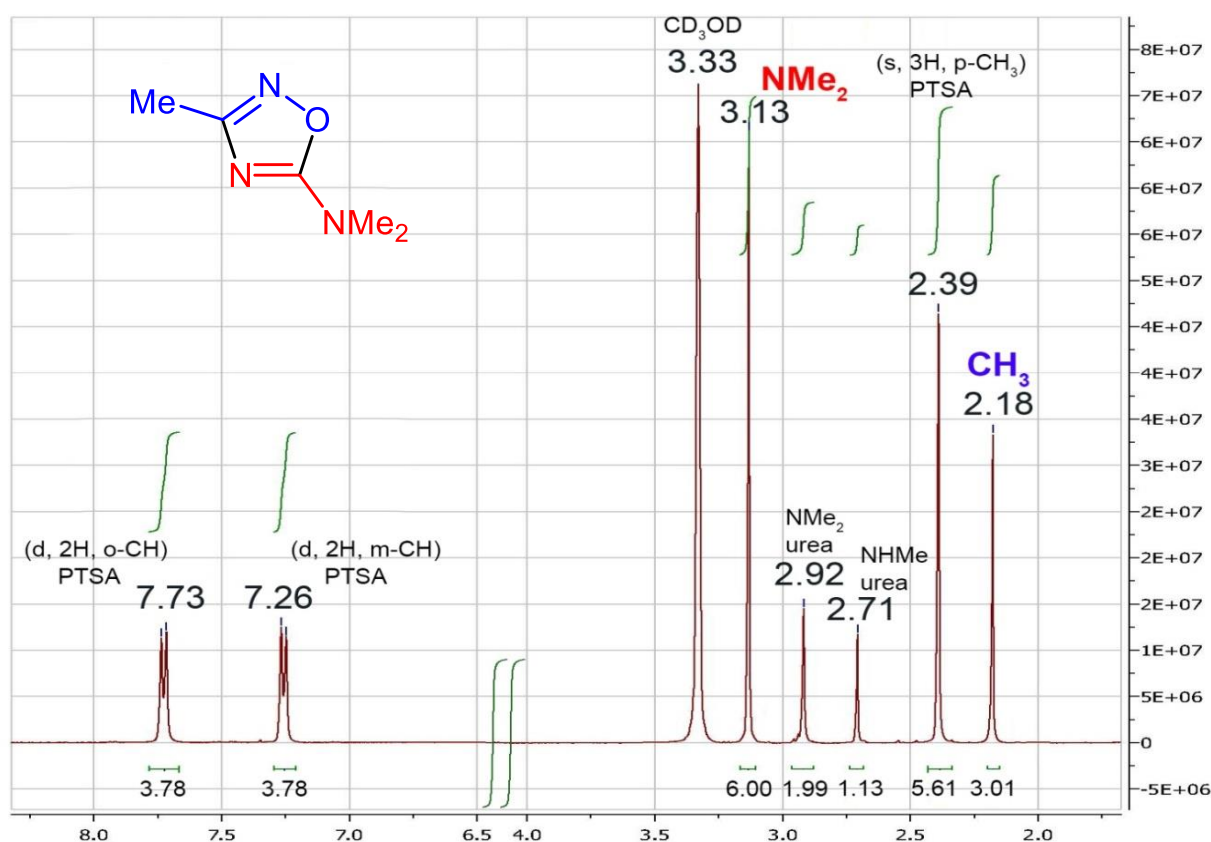


Рисунок 6. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H реакционной смеси.

В области 2.92 м.д. и 2.71 м.д. расположены два синглета, соответствующие *N,N*-диметилмочевине **8a** и *N*-метилмочевине **7a**, что подтверждает предположение о перегруппировке Тимана.

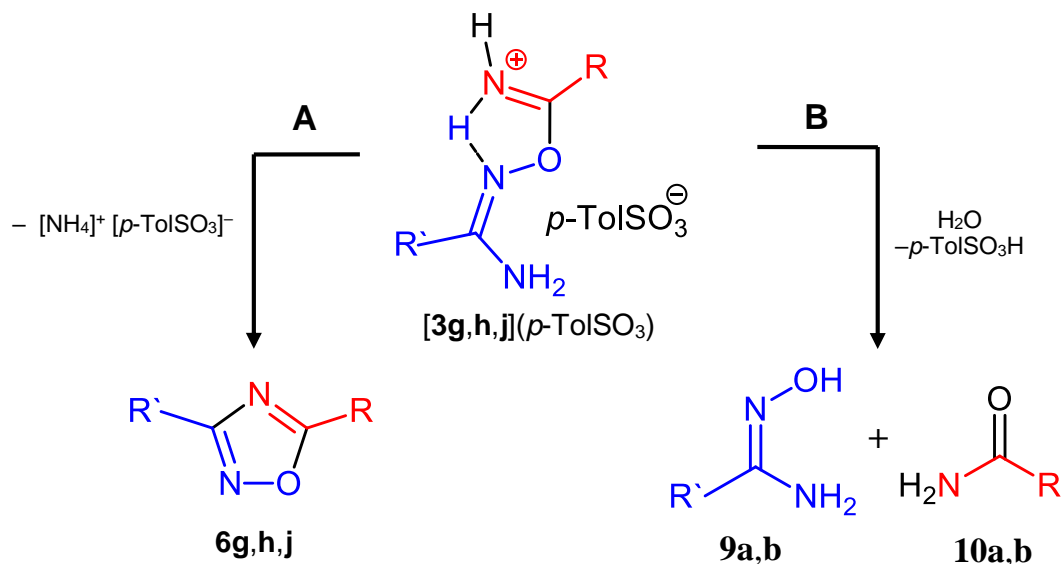
Была изучена конверсия солей **[3a–f,k–m](*p*-TolSO<sub>3</sub>)** в 1,2,4-оксадиазолы при различной температуре и в различных растворителях. При температуре 80 °С (ДМСО) время конверсии **[3a,b,c,d](*p*-TolSO<sub>3</sub>)** составляет 8 ч, при этом выход 1,2,4-оксадиазолов ниже на 20–30%, чем при нагревании в течение двух дней при 65 °С (ДМСО). При

использовании ДМСО как растворителя при 65 °С 1,2,4-оксадиазолы **6a,c,e** и **6g–j** получаются с бóльшими выходами, чем **6b,d,f**. В свою очередь, 1,2,4-оксадиазолы **6b,d,f** в метаноле при 65 °С получаются с бóльшими выходами, чем остальные. В **Таблице 5** суммированы данные по конверсии амидиниевых и иминиевых солей с образованием соответствующего 1,2,4-оксадиазола.

**Таблица 5.** Конверсия амидиниевых солей в 1,2,4-оксадиазолы при 65 °С.

Соль ( <i>p</i> -TolSO <sub>3</sub> )	Растворитель								
	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO			CD <sub>3</sub> OD			CD <sub>3</sub> OD/D <sub>2</sub> O		
	вр.(ч)	<b>6</b> (%)	<b>7,8</b> (%)	вр.(ч)	<b>6</b> (%)	<b>7,8</b> (%)	вр.(ч)	<b>6</b> (%)	<b>7,8</b> (%)
[ <b>3a</b> ]	48	100	–	48	45	55	9	95	5
[ <b>3c</b> ]	48	100	–	48	42	58	4	83	17
[ <b>3e</b> ]	1	100	–	1	34	66	0.5	23	77
[ <b>3b</b> ]	48	64	36	48	70	30	10	40	60
[ <b>3d</b> ]	48	37	63	48	76	24	6	31	69
[ <b>3f</b> ]	1	69	31	1	79	21	0.7	12	88

Иминиевые соли [**3g,h,j**](*p*-TolSO<sub>3</sub>), помимо конверсии в 1,2,4-оксадиазолы (**6g,h,j**), разлагаются на соответствующие амидоксимы **9a–b** (R' = Me **a**, Ph **b**) и амиды **10a–b** (R = Et **a**, Ph **b**) (**Схема 22, В**), в результате протекания побочной реакции. Образование солей, 1,2,4-оксадиазолов, амидов и амидоксимов было доказано с помощью ЯМР <sup>1</sup>H, масс-спектрометрии и с помощью хромато-масс спектрометрии с использованием стандартов. В качестве стандартов использовались синтезированные встречных путём соответствующие амиды и 1,2,4-оксадиазолы. Таким образом, амидиниевые и иминиевые соли в результате побочной реакции образуют разные продукты (**Схема 20** и **Схема 22**) из-за различных электрофильных центров молекул. В случае амидиниевых солей происходит разрыв связи NO с дальнейшими превращениями, но в случае иминиевых солей молекула воды атакует атом углерода имино-группы и в результате образуется амид **10** и амидоксим **9**.



R'	Me	Ph	
R	Ph	Ph	Et
1,2,4-Оксадиазол	<b>6g</b>	<b>6h</b>	<b>6j</b>

**Схема 22.** Пути разложения иминиевых солей  $[\mathbf{3g,h,j}](p\text{-TolSO}_3)$ .

Было обнаружено, что конверсия иминиевых солей в 1,2,4-оксадиазолы зависит от температуры и от растворителя. Иминиевые соли  $[\mathbf{3g,h,j}](p\text{-TolSO}_3)$  в растворе диметилсульфоксида при 65 °C за 15 мин претерпевают полную конверсию с образованием 1,2,4-оксадиазолов **6g,h,j** с выходами 78–93%, а в метаноле 1,2,4-оксадиазолы получаются с выходами 8–77%. Ниже приведена **Таблица 6**, демонстрирующая конверсию амидиниевых солей в 1,2,4-оксадиазолы:

**Таблица 6.** Конверсия амидиниевых солей в 1,2,4-оксадиазолы.

Соль ( $p\text{-TolSO}_3$ )	Растворитель								
	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$			$\text{CD}_3\text{OD}$			$\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$		
	вр.(ч)	<b>6</b> (%)	<b>9,10</b> (%)	вр.(ч)	<b>6</b> (%)	<b>9,10</b> (%)	вр.(ч)	<b>6</b> (%)	<b>9,10</b> (%)
<b>[3g]</b>	0.25	78	22	0.25	19	81	0.25	41	59
<b>[3h]</b>	~0.01	93	7	~0.01	77	23	~0.01	84	19
<b>[3j]</b>	~0.01	87	13	~0.01	8	92	~0.01	35	75

Времена конверсии амидиниевых солей **[3a]**(*p*-TolSO<sub>3</sub>) и **[3b]**(*p*-TolSO<sub>3</sub>) (R = NMe<sub>2</sub>) в два раза больше, чем в случае солей **[3c]**(*p*-TolSO<sub>3</sub>) и **[3d]**(*p*-TolSO<sub>3</sub>) (R = NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O). Разница во временах конверсии связана с донорными свойствами заместителя R. Соли с наименее донорным заместителем **[3e]**(*p*-TolSO<sub>3</sub>) и **[3f]**(*p*-TolSO<sub>3</sub>) (R = NHCOPh) циклизуются менее чем за час. Предположительно, это объясняется тем, что амидиниевый катион стабилизируется донорными заместителями.

Низкий выход *N*-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-бензамида **6e** обусловлен высокой скоростью гидролиза бензамидной группы, протекающего ещё до циклизации соли **3e**, что подтверждается данными ЯМР <sup>1</sup>H и масс-спектрометрии.

Было так же изучено влияние добавки кислоты Льюиса к раствору солей **[3a–f]**(*p*-TolSO<sub>3</sub>) в метаноле. Были использованы ZnCl<sub>2</sub> и BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0.5 экв., 1 экв. и 1.5 экв.), и нами не было обнаружено никакого изменения выхода и скорости реакции образования 1,2,4-оксадиазолов. Это позволяет в дальнейшем при выделении 1,2,4-оксадиазолов не удалять соли Zn<sup>II</sup> из реакционной смеси (см. раздел 2.6).

По разделу можно сделать заключение: 1) Конверсия амидиниевых солей в растворе протекает с образованием 1,2,4-оксадиазолов, побочными продуктами являются монозамещённые *N*-мочевины и дизамещённые *N,N*-мочевины; 2) Конверсия иминиевых солей в растворе протекает с образованием 1,2,4-оксадиазолов, в качестве побочных продуктов получают монозамещённые амидоксимы и амиды; 3) Скорость циклизации и выходы 1,2,4-оксадиазолов зависят не только от заместителей (R и R') в солях **[3a–f]**(*p*-TolSO<sub>3</sub>), но и от температуры и растворителей.

## 2.5 Синтез 1,2,4-оксадиазолов

**2.5.1 Синтез ранее неизвестных 1,2,4-оксадиазолов из амидоксимов и нитрилов в присутствии ZnCl<sub>2</sub> и ПТСК.** На основании исследованных нами реакций Zn<sup>II</sup>-промотируемого образования 1,2,4-оксадиазолов из амидоксимов и цианамидов [1] была предложены и оптимизированы методики синтеза неизвестных ранее гетероциклов (Схема 23, **6c** и **6e**). Ниже рассмотрены методики синтеза 1,2,4-оксадиазолов с выделением интермедиатов (синтез **6c**, R = NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O, R'' = Me) и без выделения интермедиатов реакции (синтез **6e**, R = NHC(=O)Ph, R'' = Me).

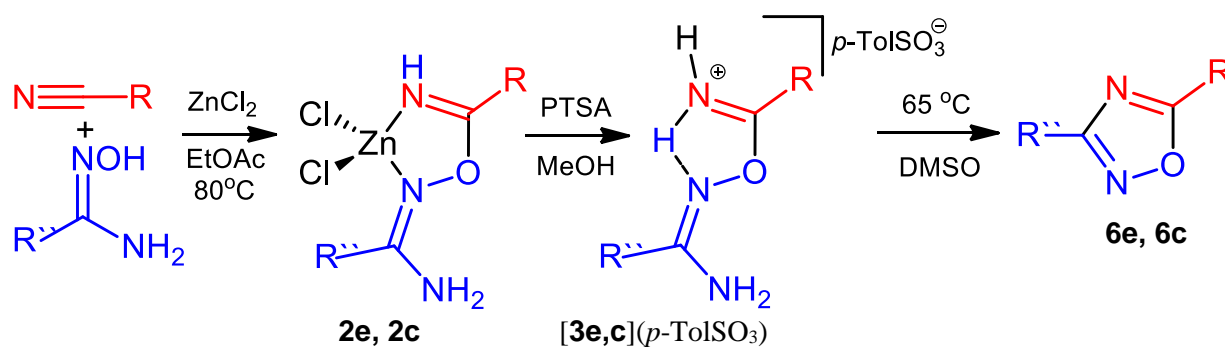


Схема 23. Схема синтеза 1,2,4-оксадиазолов **6e** и **6c**.

#### 4-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)морфолин **6c**

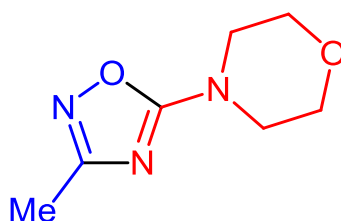


Рисунок 7. 1,2,4-Оксадиазол **6c**.

Синтез 4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)морфолина **6c** проводился из соответствующей амидиниевой соли  $[3c](p\text{-TolSO}_3)$  путём нагревания её в водно-метанольной смеси (2 д, 65 °С). Для очистки гетероцикла **6c** от мочевины **7** и **8** смесь экстрагировали в дихлорметан и далее использовали флеш-хроматографию. 1,2,4-Оксадиазол **6c** был выделен в виде белого порошка с характерным запахом. 1,2,4-Оксадиазол **6c** был охарактеризован с помощью комплекса физико-химического анализа, которые подтвердили предполагаемую структуру (см. раздел 3).

#### N-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензамид **6e**

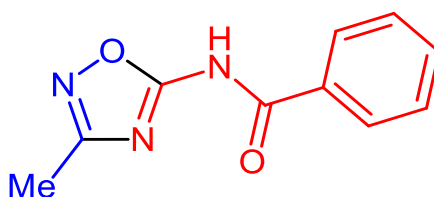


Рисунок 8. 1,2,4-оксадиазол **6e**.

Так как амидиниевая соль  $[3e](p\text{-TolSO}_3)$  обладает низкой стабильностью в растворе, мы не выделяли её из реакционной смеси. Комплекс **2e** генерировали *in situ* в этилацетате (см. выше раздел 1, стр. 11-12), растворитель упаривали, а затем к нему добавляли раствор ПТСК·Н<sub>2</sub>О в ДМСО, таким образом, генерировали *in situ* соль  $[3e](p\text{-TolSO}_3)$ . Реакционную смесь нагревали (1 ч, 65 °С), что приводило к конверсии  $[3e](p\text{-TolSO}_3)$ .

TolSO<sub>3</sub>) в **6e**, после чего добавлением сульфида натрия (1 экв.) удаляли цинк из системы. Последняя стадия необходима, потому что 1,2,4-оксадиазол **6e** потенциально может образовывать хелатные комплексы с цинком, что может привести к понижению выхода гетероцикла. После удаления сульфида цинка, реакцию смесь экстрагировали этилацетатом. 1,2,4-Оксадиазол **6e** был получен как бесцветный порошок путём кристаллизации из смеси этилацетата/гексан (1:1 v/v). 1,2,4-Оксадиазол **6e** имеет кислый атом Н, что было доказано при помощи ЭСМСВР<sup>-</sup> спектрометрии, в режиме отрицательного поля был детектирован анион [M – H]<sup>-</sup> с молекулярной массой 202.061 (вычислено 202.061).

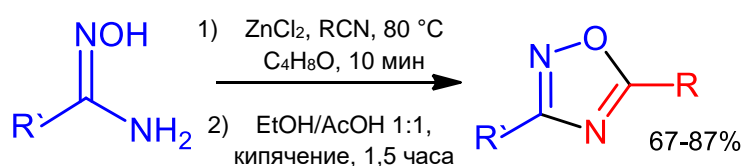
Соединение **6e** охарактеризовано с помощью комплекса методов физико-химического анализа, включая ЯМР <sup>1</sup>H. Сигналы в спектре ЯМР <sup>1</sup>H уширены, это, возможно, связано с образованием димеров соединения **6e**. Кислый NH протон не проявляется в спектре из-за наличия в растворителе небольшого количества воды и протекания обменных процессов.

Таким образом, были выделены два ранее неизвестных гетероцикла **6e** и **6c** по разработанным нами методикам.

**2.5.2 Синтез ранее неизвестных 1,2,4-оксадиазолов по модифицированной схеме из амидоксимов и нитрилов в присутствии ZnCl<sub>2</sub> и AcOH.** Исходя из знания уточнённого механизма образования 1,2,4-оксадиазолов (см. стр 2.3), мы оптимизировали условия синтеза гетероциклов. Реакция гомофазного сочетания амидоксимов и нитрилов протекает довольно быстро (см. раздел 2.2), но использование трифлата цинка(II) сильно удорожает процесс. Одной из самых дешёвых солей цинка является ZnCl<sub>2</sub>. Таким образом, мы выбрали систему, в которой хлорид цинка(II) и амидоксим образуют растворимые комплексы. Существует большой ряд растворителей (ДМСО, ДМФ, метанол, уксусная кислота и т.д.), в которых Zn<sup>II</sup> и амидоксими дают растворимые соединения, но они имеют ограничение на следующей стадии: из-за сильной сольватации металлоцентра, не происходит активации нитрильного субстрата, и реакция протекает очень медленно или не протекает вовсе. С другой стороны, мы нашли удачные растворители, такие как простые эфиры (диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, ТГФ, 1,4-диоксан и т.д.), которые растворяют комплексы хлорида цинка(II) с амидоксимами. Эти растворители являются относительно лабильными лигандами в условиях реакции

сочетания амидоксимов и нитрилов и, самое важное – не растворяют комплекс  $\text{ZnCl}_2$  с координированным *O*-карбаминамидоксимом, образующийся после сочетания, что позволяет его легко удалить из системы фильтрацией или центрифугированием. Следующая модификация схемы заключалась в замене кислоты. Для декоординации иминиацилированного амидоксима ранее использовалась сильная кислота, такая как  $\text{ПТСК} \cdot \text{H}_2\text{O}$ , но эту же роль может выполнить достаточное количество более слабой кислоты, такой как уксусная.

Среди растворителей был выбран диоксан из-за высокой температуры кипения, что позволило проводить реакцию при более высокой температуре ( $80\text{ }^\circ\text{C}$ ) и тем самым сократить стадию генерации комплексов  $\text{Zn}^{\text{II}}$  с координированным иминиацилированным амидоксимами до 3 мин. Для второй стадии мы использовали смесь уксусной кислоты и этанола (1:1 v/v), в которой комплексы кипятились в течение 1,5 часов и после выделения давали 1,2,4-оксадиазолы **6k–t** с препаративными выходами 67–87% относительно количества амидоксима (Схема 24).



R	R'	Обозначение в тексте	Выход (%)
$\text{Me}_2\text{N}$	$\text{CH}_2\text{Cl}$	<b>6k</b>	69
	<i>p</i> - $\text{BrC}_6\text{H}_4$	<b>6l</b>	85
	$\text{PhCH}_2$	<b>6m</b>	72
	<i>p</i> - $\text{ClC}_6\text{H}_4$	<b>6n</b>	85
$(\text{CH}_2)_5\text{N}$	<i>p</i> - $\text{BrC}_6\text{H}_4$	<b>6o</b>	83
	<i>p</i> - $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$	<b>6p</b>	87
	$\text{CH}_2\text{Cl}$	<b>6q</b>	67
	Et	<b>6r</b>	78
	Ph	<b>6s</b>	69
$\text{Ph}^*$	<i>p</i> - $\text{BrC}_6\text{H}_4$	<b>6t</b>	73

Схема 24. Схема способа синтеза 1,2,4-оксадиазолов **6k–t** из амидоксимов и нитрилов в присутствии  $\text{ZnCl}_2$  и  $\text{AcOH}$  (\* – использовалась  $\text{ПТСК} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ).

С помощью данной реакции были синтезированы и охарактеризованы 8 ранее не известных 1,2,4-оксадиазолов. Нитрильные субстраты проявляют в данной реакции схожие свойства, как и в других изученных нами реакциях сочетания амидоксимов и нитрилов. Цианамиды  $\text{RCN}$  ( $\text{R} = \text{NMe}_2, \text{N}(\text{CH}_2)_5$ ) оказываются наиболее реакционно способными, а классические нитрилы, такие как  $\text{PhCN}$ , вступают в реакцию сочетания с амидоксимами гораздо хуже. В случае цианамидов  $\text{RCN}$  ( $\text{R} = \text{NMe}_2, \text{N}(\text{CH}_2)_5$ ) первая стадия протекала за 10 мин, а в случае бензонитрила только за 45 мин. В ходе экспериментов было выяснено, что кипячение комплексов цинка(II), полученных из бензонитрила и амидоксимов, в смеси уксусной кислоты и этанола (1:1 v/v) приводит к низким выходам соответствующих 1,2,4-оксадиазолов. Таким образом, последующие превращения данных комплексов были основаны на данных работы [13]: осадок комплексов  $\text{Zn}^{\text{II}}$  с координированным продуктом сочетания бензонитрила и амидоксимов растворяли в диметилформамиде, содержащим один эквивалент  $\text{ПТСК} \cdot \text{H}_2\text{O}$  и нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. После чего реакционная смесь охлаждалась до КТ и промывалась насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , что приводило к образованию бесцветного осадка, который отфильтровывали и промывали водой. Осадок сушили на воздухе при КТ ночь, а затем доочищали путём хроматографии.

В настоящем разделе работы был оптимизирован способ синтеза 1,2,4-оксадиазолов из амидоксимов и нитрилов в присутствии солей  $\text{Zn}^{\text{II}}$ , который позволяет значительно сократить время синтеза данных гетероциклов: с суммарных трёх дней (в работе [1]) всего до полутора часов за счет использования диоксана в качестве растворителя и уксусной кислоты вместо ПТСК.



### 3. Экспериментальная часть

#### 3.1 Методы идентификации веществ

**3.1.1 Исходные реагенты и использованное оборудование.** Бензонитрил, пропионитрил и растворители были получены из коммерческих источников и использованы без дополнительной очистки и осушки, кроме ДМФА, который очищался по стандартной методике. Амидоксимы **1a–f**  $\text{RC(=NOH)NH}_2$  ( $\text{R} = \text{Ph}$  **a**,  $p\text{-BrC}_6\text{H}_4$  **b**,  $p\text{-PhCCC}_6\text{H}_4$  **c**,  $p\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$  **d**,  $\text{Me}$  **e**,  $\text{PhCH}_2$  **f**) были синтезированы согласно опубликованным ранее методикам [23]. Амидиниевые соли (**[3a–e]**( $p\text{-TolSO}_3$ )) были получены в нашей научной группе ранее по описанной методике [1].

Элементный анализ на содержание углерода, водорода и азота был проведён на приборе Euro EA3028-НТ. ЭСМСВР спектры были получены на спектрометре Bruker micrOTOF. Для электроспрей масс-спектрометрии образцы растворялись в MeOH. В характеристике приведён наиболее интенсивный пик в изотопном распределении. ИК-спектры были записаны на приборе Shimadzu FTIR 8400S в таблетках KBr ( $400\text{--}4400\text{ см}^{-1}$ ). Спектры НПВО зарегистрированы на приборе Nicolet 6700, оборудованном приставкой НПВО iTR с кристаллом из алмаза. Использовались Ge/KBr светоделитель, DTGS TEC приемник и глобар, как источник излучения. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  были измерены на приборе Bruker 400 МГц WB Avance III при комнатной температуре в растворителях  $\text{CDCl}_3$ ,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$  и  $\text{CD}_3\text{OD}$ ; остаточный сигнал растворителя использовался в качестве внутреннего стандарта ( $\text{CDCl}_3$  7.26,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  5.32,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  2.50,  $\text{D}_2\text{O}$  4.79,  $\text{CD}_3\text{OD}$  3.31). Твердотельный спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  измеряли на CP-MAS TOSS Bruker Avance III WB 400 с вращением под магическим углом в 6 кГц и частотой 9 кГц. Для колоночной хроматографии был использован силикагель 60 F<sub>254</sub>, 0.063–0.200 мм (Merck).

**3.1.2 Изучение структуры **[3k–m]**( $p\text{-TolSO}_3$ ) методом ЯМР при разных температурах и динамический ЯМР анализ.** Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$  были сняты на Bruker Avance 400 МГц и Bruker Avance 500 МГц спектрометрах в  $\text{DMSO-}d_6$  при комнатной температуре и в  $\text{CD}_2\text{Cl}_2:(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  (3:2) при температуре от  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  до  $30\text{ }^\circ\text{C}$ ; остаточный сигнал растворителя использовался как внутренний стандарт. Спектры эксперимента ЯМР  $^1\text{H}$  с варьированием температуры соединений **[3k–m]**( $p\text{-TolSO}_3$ ) были проанализированы с помощью программы DNMR на базе Topspin 3.2. В каждом случае

внутренняя ширина линии и химические сдвиги, не относящиеся к обменным, были извлечены из спектров, измеренных при более низких температурах и экстраполировались на более высокие температуры, чтобы создать отправную точку для дальнейшего анализа. После этого для каждой температуры, вычисленные формы динамической линии ЯМР были установлены на экспериментальные спектры по методу наименьших квадратов (прямой или параболы), создающей немного скорректированный набор внутренних химических сдвигов и, что более важно, константы скорости обмена.

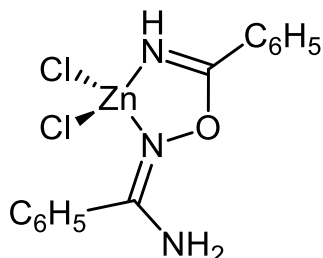
**3.1.3 Методика проведения квантовохимических расчётов.** Полная оптимизация геометрии всех структур реагентов, продуктов и переходных состояний выполнена в декартовых координатах с помощью программного комплекса Gaussian-09 [27] методом функционала плотности с использованием функционалов B3LYP [28] и M06-2X [29]. Для описания всех атомов использовались стандартные валентно-расщеплённые наборы базисных гауссовых функций 6-31G\* и 6-311+G\*\*. При проведении оптимизации геометрии ограничения по симметрии не вводились. Влияние сольватационных эффектов учитывалось в рамках приближения континуальной модели SMD [30] для ДМСО как растворителя. Матрицы гессиана рассчитывались аналитически, все структуры соответствуют либо минимуму на поверхности потенциальной энергии (мнимые частоты отсутствуют), либо седловой точке первого порядка для переходного состояния (присутствует только одна мнимая частота). Природа всех переходных состояний исследовалась путём анализа векторов, соответствующих единственной мнимой частоте, а также с помощью метода внутренней координаты реакции (IRC). Термодинамические функции определялись для стандартных условий (давление 1 атм и температура 298.15 К). Топологический анализ распределения электронной плотности в рамках формализма теории Бейдера был выполнен с использованием программного пакета Multiwfn (версия 3.3.4) [31].

## 3.2 Препаративная часть

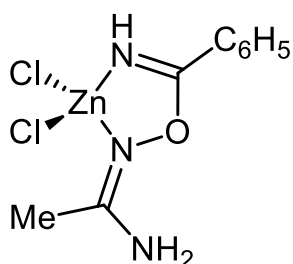
### 3.2.1 Синтез комплексов $Zn^{II}$ с *O*-карбиминамидоксимом

Порошок амидоксима  $RC(=NOH)NH_2$  ( $R = Me, Ph$ ) (367 мкмоль; 27.2 мг или 49.9 мг, соответственно) добавили при перемешивании к раствору  $ZnCl_2$  (367 мкмоль; 50 мг) в этилацетате (5 мл) (в случае пропониотрила: нитрил используется как растворитель (5 мл)) в круглодонной колбе на 10 мл. После этого нитрил (бензонитрил:

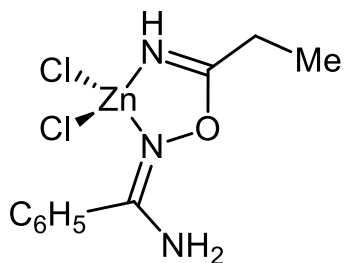
1833.3 мкмоль, 148.6 мкмл; 733.3 мкмоль 73.9 мкмл соответств.) был добавлен в систему. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в герметично закрытой колбе в течение 2 дней. После этого реакционную смесь остудили до комнатной температуры, и этилацетат упарили в вакууме при 50 °С. Осадок промыли дихлорметаном (3 x 1.5 мл), высушили на воздухе.



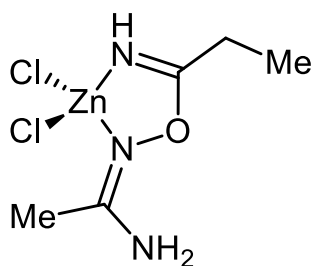
**2h.** Выход 87% (119.8 мг).  $T_{пл.} = 189\text{ °C}$  (разл.). Вычислено для:  $C_{14}H_{13}Cl_2N_3OZn$ : C, 44.77; H, 3.49; N, 11.19. Найдено: C, 44.74; H, 3.33; N, 11.36. ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH,  $m/z$ ): 240.114 ([L + H]<sup>+</sup>, вычисл. 240.114), 338.004 ([M – Cl]<sup>+</sup>, вычисл. 338.004). НПВО (ZnSe, отдельные полосы,  $см^{-1}$ ): 3378(ср), 3276(ср-сил), 3201(пл)  $\nu(N-H)_{амид}$ , 3181(сл-ср)  $\nu(N-H)_{имин}$ . ИК (KBr, отдельные полосы,  $см^{-1}$ ): 3389(ср), 3283(ср), 3205(сл-ср), 1630(ср)  $\nu(C=N)_{оксим}$ ; 1570(оч сил)  $\nu(C=N)_{имин}$  и  $\delta(N-H)$ . ЯМР <sup>13</sup>C (CP-MAS TOSS 9 кГц,  $\delta$ ): 166.62, 161.09 ( $C_6H_5-C(=N)-NH_2$  и  $O-C(=N)-NH$ ); 135.83, 133.03, 130.59, 128.37, 126.19, 123.05 ( $2C_6H_5$ ).



**2g.** Выход 75% (96.4 мг).  $T_{пл.} = 175\text{ °C}$  (разл.). Вычислено для:  $C_{14}H_{13}Cl_2N_3OZn$ : C, 34.48; H, 3.54; N, 13.40;. Найдено: C, 34.47; H, 3.61; N, 13.37. ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH,  $m/z$ ): 178.099 ([L + H]<sup>+</sup>, вычисл. 178.098), 275.989 ([M – Cl]<sup>+</sup>, вычисл. 275.988). НПВО (ZnSe, отдельные полосы,  $см^{-1}$ ): 3403(ср), 3316(сл), 3217(пл)  $\nu(N-H)_{амид}$ , 3198(m-s)  $\nu(N-H)_{имин}$ . ИК (KBr, отдельные полосы,  $см^{-1}$ ): 3423(ср), 3306(ср), 3192(ср-сил), 1666(ср)  $\nu(C=N)_{оксим}$ ; 1630(оч сил)  $\nu(C=N)_{имин}$  и  $\delta(N-H)$ . ЯМР <sup>13</sup>C (CP-MAS TOSS 9 кГц,  $\delta$ ): 167.35, 157.72, ( $C_6H_5-C(=N)-NH_2$  и  $O-C(=N)-NH$ ); 136.41, 130.61, 129.14, 124.13 ( $C_6H_5$ ), 17.49 ( $CH_3$ ).



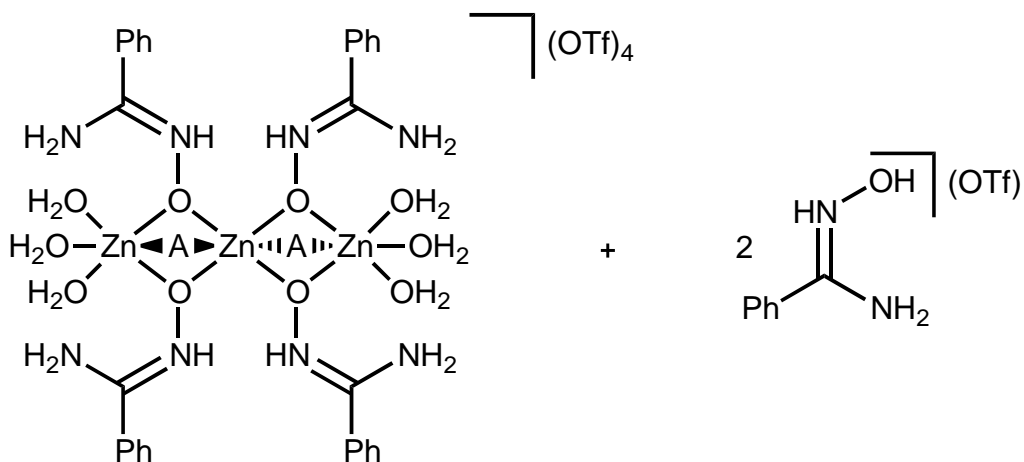
**2j.** Выход 88% (105.6 мг).  $T_{пл.} = 134\text{ °C}$  (разл.). Вычислено для:  $C_{14}H_{13}Cl_2N_3OZn$ : C, 36.67; H, 4.00; N, 12.83. Найдено: C, 36.77; H, 4.05; N, 12.80. ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH,  $m/z$ ): 192.114 ([L + H]<sup>+</sup>, вычислено 192.114), 290.004 ([M – Cl]<sup>+</sup>, вычислено 290.004). НПВО (ZnSe, отдельные полосы,  $см^{-1}$ ): 3370(ср), 3287(ср-сил), 3207(sh)  $\nu(N-H)_{амид}$ , 3189(ср-сил)  $\nu(N-H)_{имин}$ . ИК (KBr, отдельные полосы,  $см^{-1}$ ): 3391(ср), 3281(ср), 3194(ср-сил), 1631(m)  $\nu(C=N)_{оксим}$ ; 1565(vs)  $\nu(C=N)_{имин}$  и  $\delta(N-H)$ . ЯМР <sup>13</sup>C (CP-MAS TOSS 9 кГц,  $\delta$ ): 176.72, 160.67 ( $C_6H_5-C(=N)-NH_2$  и  $O-C(=N)-NH$ ); 134.92, 131.64, 130.55, 129.38, 127.01 ( $C_6H_5$ ), 23.56 ( $CH_2$ ), 9.68 ( $CH_3$ ).



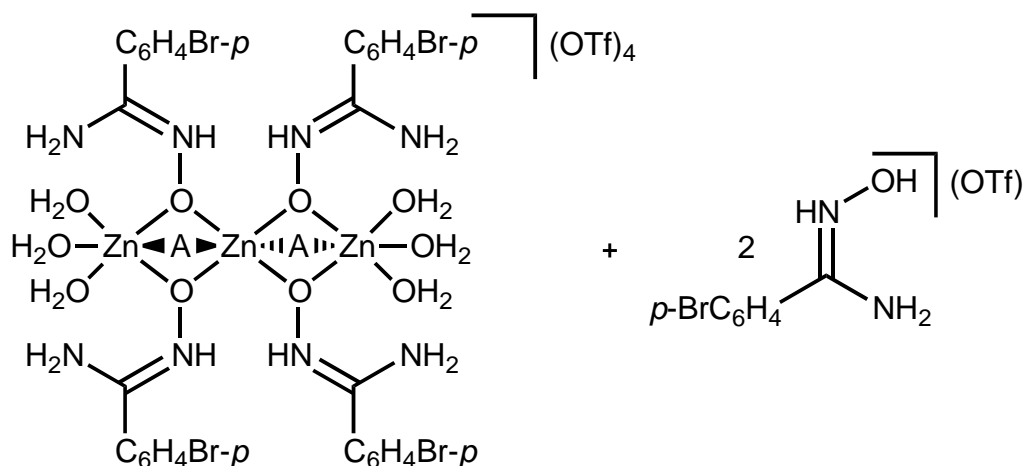
**2i.** ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH,  $m/z$ ): 130.098 ( $[L + H]^+$ , вычислено 130.098), 227.988 ( $[M - Cl]^+$ , вычислено 227.988). Был идентифицирован в растворе.

### 3.2.2 Образование ассоциатов **4a–f**•2[**1aH–1fH**](OTf)

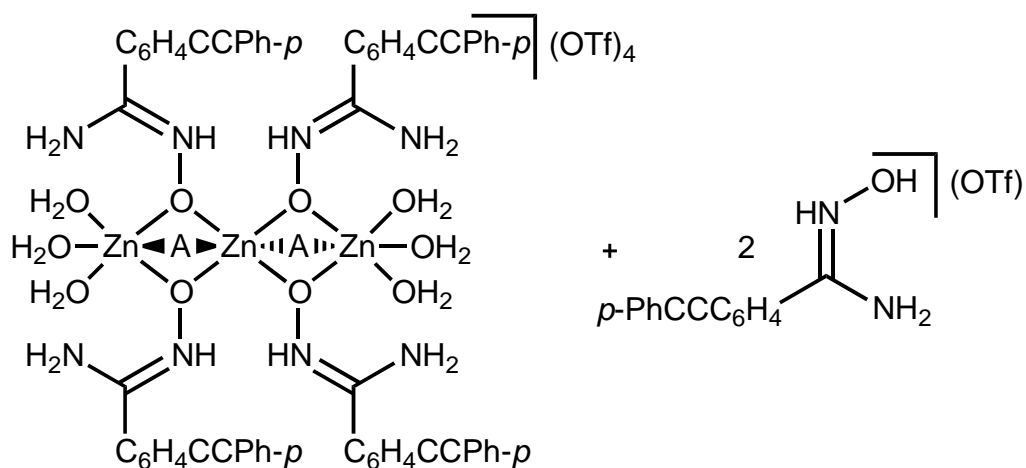
Порошок амидоксима **4a–f** (см. **Схема 15**) (300 ммоль; 40.8 мг, 61.2 мг, 64.2 мг, 71.1 мг, 22.2 мг от 45.0 мг для **4a–f**, соотв.) был добавлен к суспензии Zn(OTf)<sub>2</sub> (150 ммоль; 54.5 мг) в этил ацетате (5 мл) в круглодонной колбе вместимостью 10 мл. Суспензия была помещена в ультразвуковую баню и превращена в гомогенный раствор при КТ. После выдерживания смеси при 50 °С в течение 30 мин, растворитель был удалён в вакууме с образованием бесцветного остатка. Остаток сушили на вакууме 1 час и затем ночь при КТ на воздухе.



**[4a](OTf)<sub>4</sub>•2[1aH](OTf).** Выход близкий к количественному. Бесцветный порошок. Вычислено для C<sub>52</sub>H<sub>66</sub>N<sub>12</sub>F<sub>18</sub>O<sub>34</sub>S<sub>6</sub>Zn<sub>3</sub>: C, 29.27; H, 3.12; N, 7.88. Найдено: C, 29.31; H, 3.13; N, 7.93. ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH,  $m/z$ ): 137.0710 ( $[C_6H_5C(NH_2)=NHOH]^+$ , вычислено 137.0715), 259.0062 ( $[(C_6H_5C(NH_2)=NOH)Zn(OAc)]^+$ , вычислено 259.0061). ИК (KBr, отдельные полосы,  $cm^{-1}$ ): 3443(сл), 3217(сл)  $\nu(N-H)$ ; 1655(оч сил)  $\nu(C=N)$ . ЯМР <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$ ): 7.65 (д,  $J = 7$  Гц, 12H, CH), 7.45–7.40 (м, 18H, CH), 2.00 (с, 6H, CH<sub>3</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$ ): 174.66 (C(=O)–CH<sub>3</sub>); 154.55 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>–C(=N)–NH<sub>2</sub>); 132.46, 129.59, 128.12, 125.97 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 19.83 (CH<sub>3</sub>).

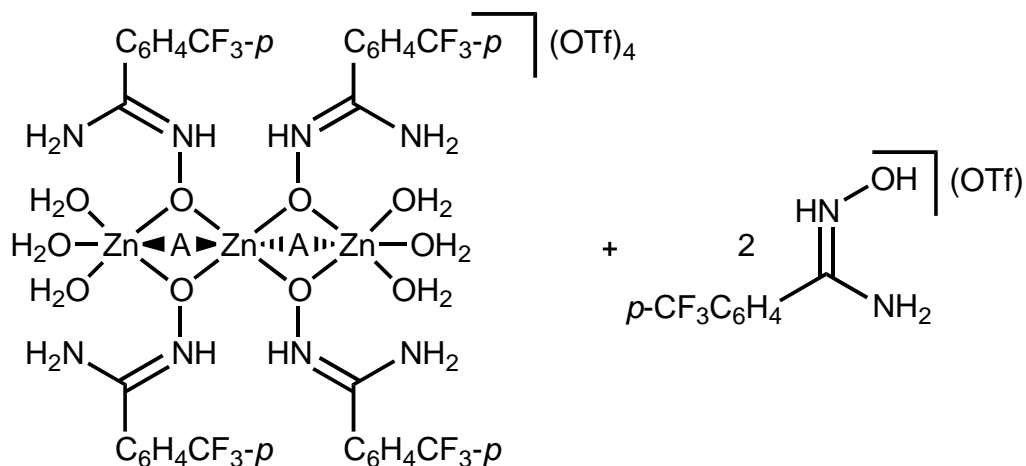


**[4b](OTf)<sub>4</sub>·2[1bH](OTf)**. Выход близкий к количественному. Бесцветный порошок. Вычислено для C<sub>52</sub>H<sub>60</sub>N<sub>12</sub>Br<sub>6</sub>F<sub>18</sub>O<sub>34</sub>S<sub>6</sub>Zn<sub>3</sub>: C, 23.96; H, 2.32; N, 6.45. Найдено: C, 23.98; H, 2.33; N, 6.47. ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH, *m/z*): 214.9815 ([BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C(NH<sub>2</sub>)=NHOH]<sup>+</sup>, вычислено 214.9820); 336.9169 ([ (BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C(NH<sub>2</sub>)=NOH)Zn(OAc) ]<sup>+</sup>, вычислено 336.9166). ИК (KBr, отдельные полосы, см<sup>-1</sup>): 3421(сл), 3219(сл) ν(N–H); 1659(оч сил) ν(C=N). ЯМР <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, δ): 7.57 (с, ш, 24H, CH), 2.00 (с, 6H, CH<sub>3</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CD<sub>3</sub>OD, δ): 174.57 (C(=O)–CH<sub>3</sub>); 153.15 (BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>–C(=N)–NH<sub>2</sub>); 131.88, 131.11, 127.44, 123.24 (BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 19.89 (CH<sub>3</sub>).

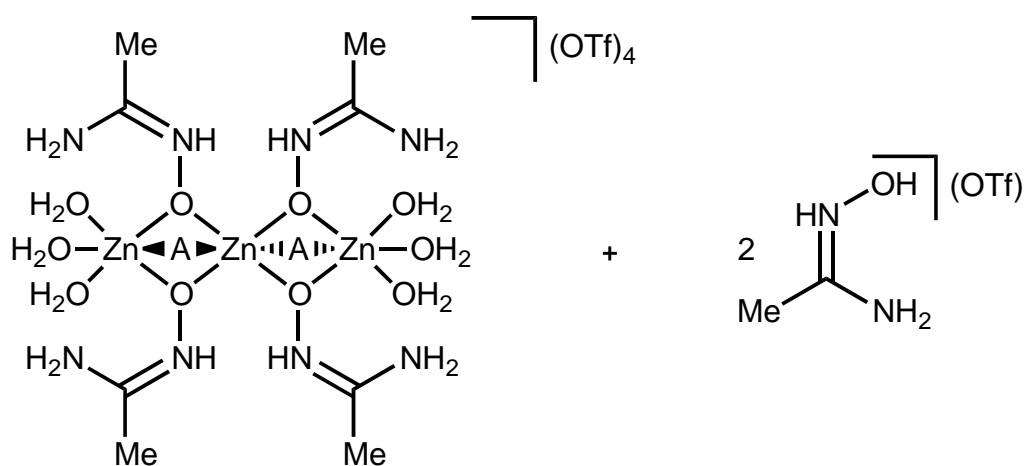


**[4c](OTf)<sub>4</sub>·2[1cH](OTf)**. Выход близкий к количественному. Бесцветный порошок. Вычислено для C<sub>100</sub>H<sub>90</sub>N<sub>12</sub>F<sub>18</sub>O<sub>34</sub>S<sub>6</sub>Zn<sub>3</sub>: C, 43.93; H, 3.32; N, 6.15. Найдено: C, 43.94; H, 3.36; N, 6.17. ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH, *m/z*): 237.1022 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C(NH<sub>2</sub>)=NHOH]<sup>+</sup>, вычислено 237.1028); 359.0375 ([ (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C(NH<sub>2</sub>)=NOH)Zn(OAc) ]<sup>+</sup>, вычислено 359.0374). ИК (KBr, отдельные полосы, см<sup>-1</sup>): 3446(сл), 3207(сл) ν(N–H); 2210(w) ν(C≡C), 1647(оч сил) ν(C=N). ЯМР <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, δ): 7.69 (д, *J* = 8 Гц, 12H, CH), 7.58–7.53 (м, 24H, CH), 7.40–7.38

(м, 18H, CH), 2.01 (с, 6H, CH<sub>3</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CD<sub>3</sub>OD, δ): 174.04 (C(=O)–CH<sub>3</sub>); 152.37 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>–C(=N)–NH<sub>2</sub>); 131.99, 131.04, 128.21, 127.48, 126.07, 124.83, 122.73 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 90.31, 88.12 (C≡C); 19.48 (CH<sub>3</sub>).

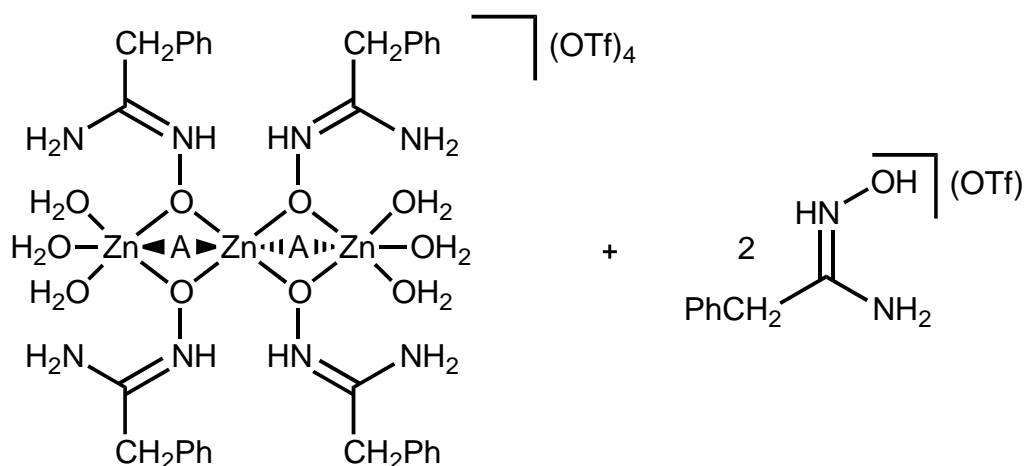


[4d](OTf)<sub>4</sub>•2[1dH](OTf). Выход близкий к количественному. Бесцветный порошок. Вычислено для C<sub>58</sub>H<sub>60</sub>N<sub>12</sub>F<sub>36</sub>O<sub>34</sub>S<sub>6</sub>Zn<sub>3</sub>: C, 27.41; H, 2.38; N, 6.61. Найдено: C, 27.46; H, 2.37; N, 6.63. ЭСМОВР<sup>+</sup> (MeOH, *m/z*): 205.0583 ([CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C(NH<sub>2</sub>)=NHOH]<sup>+</sup>, вычислено 205.0589); 329.9939 ([CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C(NH<sub>2</sub>)=NHOH]Zn(OAc)]<sup>+</sup>, вычислено 329.9935). ИК (KBr, отдельные полосы, см<sup>-1</sup>): 3425(сл), 3225(сл) ν(N–H); 1663(оч сил) ν(C=N). ЯМР <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, δ): 7.85 (д, *J* = 8 Гц, 12H, CH), 7.71 (м, *J* = 8 Гц, 12H, CH), 2.01 (с, 6H, CH<sub>3</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CD<sub>3</sub>OD, δ): 174.30 (C(=O)–CH<sub>3</sub>); 152.60 (CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>–C(=N)–NH<sub>2</sub>); 136.71, 127.99, 126.45, 124.92 (q, *J* = 4 Гц) (CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 19.61 (CH<sub>3</sub>).



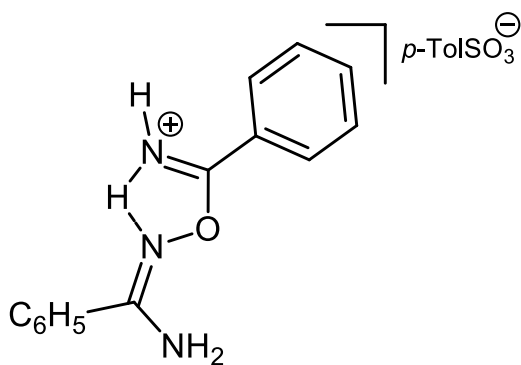
[4e](OTf)<sub>4</sub>•2[1eH](OTf). Выход близкий к количественному. Бесцветный порошок. Вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>54</sub>N<sub>12</sub>F<sub>18</sub>O<sub>34</sub>S<sub>6</sub>Zn<sub>3</sub>: C, 15.00; H, 3.09; N, 9.54. Найдено: C, 15.04; H, 3.14;

N, 9.57. ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH, *m/z*): 75.0553 ([CH<sub>3</sub>C(NH<sub>2</sub>)=NHOH]<sup>+</sup>, вычислено 75.0558); 196.9907 ([[(CH<sub>3</sub>C(NH<sub>2</sub>)=NOH)Zn(OAc)]<sup>+</sup>, вычислено 196.9905). ИК (KBr, отдельные полосы, *см*<sup>-1</sup>): 3475(сл), 3250(сл)  $\nu$ (N–H); 1688(оч сил)  $\nu$ (C=N). ЯМР <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$ ): 1.96 (с, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.89 (с, 18H, CH<sub>3</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$ ): 176.94 (C(=O)–CH<sub>3</sub>); 154.51 (CH<sub>3</sub>–C(=N)–NH<sub>2</sub>); 21.23 (CH<sub>3</sub>); 14.49 (CH<sub>3</sub>).



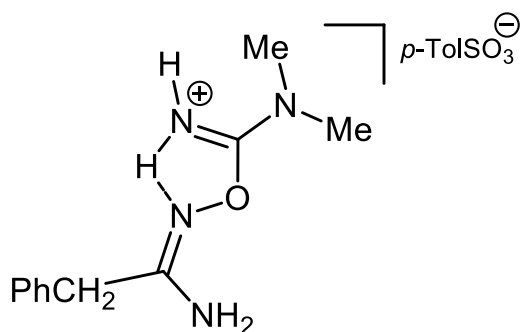
[**4f**](OTf)<sub>4</sub>•2[**1fH**](OTf). Выход близкий к количественному. Бесцветное масло. ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH, *m/z*): 151.0882 ([C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>C(NH<sub>2</sub>)=NHOH]<sup>+</sup>, вычислено 151.0871); 224.1277 ([[(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>C(NH<sub>2</sub>)=NOH)Zn(OAc)]<sup>+</sup>, вычислено 224.1273). ИК (KBr, отдельные полосы, *см*<sup>-1</sup>): 3431(сл), 3223(сл)  $\nu$ (N–H); 1655(оч сил)  $\nu$ (C=N). ЯМР <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$ ): 7.33–7.25 (м, 30H, CH), 3.47 (с, 12H, CH<sub>2</sub>), 1.99(с, 6H, CH<sub>3</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$ ): 174.90 (C(=O)–CH<sub>3</sub>); 156.32 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>–C(=N)–NH<sub>2</sub>); 135.92, 128.28, 127.92, 126.70 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 36.11 (CH<sub>2</sub>); 20.05 (CH<sub>3</sub>).

**3.2.3 Синтез иминиевых солей [3h,k–m](*p*-TolSO<sub>3</sub>).** Раствор ПТСК·H<sub>2</sub>O (200 мкмоль; 38 мг) в 1 мл метанола добавляли при перемешивании к суспензии комплекса **2h** (190 мкмоль; 70.9 мг) в метаноле (1 мл) в круглодонной колбе на 5 мл. После гомогенизации смеси (примерно 10 с на ультразвуковой бане) растворитель упаривали при комнатной температуре и наблюдали образование белого осадка, который промывали 1.5 мл этилацетата и сушили в течении часа при 10 мбар на мембранном насосе.



**[3h]**(*p*-TolSO<sub>3</sub>). Выход 88% (64.3 мг).  $T_{пл.} = 118\text{ }^{\circ}\text{C}$  (разл.). Вычислено для: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: С, 61.30; Н, 5.14; N, 10.21. Найдено: С, 61.80; Н, 5.17; N, 10.17. ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH,  $m/z$ ): 240.114 ([M + H]<sup>+</sup>, вычислено 240.114). ЭСМСВР<sup>-</sup> (MeOH,  $m/z$ ): 171.012 ([*p*-TolSO<sub>3</sub>]<sup>-</sup>, вычислено 171.012). НПВО (ZnSe, отдельные полосы, см<sup>-1</sup>): 3315(m), 3205(m)

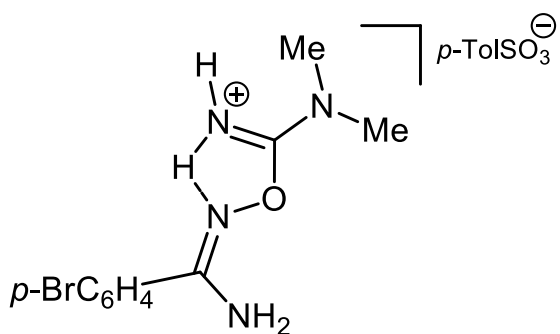
$\nu(\text{N-H})$ , 3059(m), 2996(m-s)  $\nu(\text{N-H})$ . ИК (KBr, отдельные полосы, см<sup>-1</sup>): 2933(сл), 2907(сл)  $\nu(\text{C-H})$ ; 1671(оч сил), 1655(оч сил)  $\nu(\text{C=N})$ ; 1165(оч сил), 1117(оч сил)  $\nu(\text{S=O})$ . ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 10.88 (с, сл, 2H, =NH<sub>2</sub>), 8.33 (д, 2H,  $J = 8$  Гц, *o*-CH), 7.95 (д, 2H,  $J = 8$  Гц, *o*-CH), 7.86 (т, 1H,  $J = 8$  Гц, *n*-CH), 7.77 (с, ушир, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.69 (т, 2H,  $J = 8$  Гц, *m*-CH), 7.62 (т, 1H,  $J = 8$  Гц, *n*-CH), 7.54 (т, 3H,  $J = 8$  Гц, *m*-CH), 7.50 (д, 2H,  $J = 8$  Гц, *o*-CH)<sub>анион</sub>, 7.12 (д, 2H,  $J = 8$  Гц, *m*-CH)<sub>анион</sub>, 2.29 (с, 3H, CH<sub>3</sub>)<sub>анион</sub>. ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CP-MAS TOSS 6 кГц,  $\delta$ ): 171.02, 159.6 (CH<sub>3</sub>-C(=N)-NH<sub>2</sub> и O-C(=N)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 138.25, 136.05, 132.14, 130.14, 129.85, 129.63, 129.07, 128.56, 128.05, 125.97, 124.54 (2Ph и анион); 21.23 (CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>).



**[3k]**(*p*-TolSO<sub>3</sub>). Выход 85%. Бесцветный порошок.  $T_{пл.} = 155\text{ }^{\circ}\text{C}$  (разл.). Вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S•½H<sub>2</sub>O: С, 53.85; Н, 6.28; N, 13.96. Найдено: С, 53.84; Н, 6.06; N, 13.97. ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH,  $m/z$ ): 221.1420 ([M]<sup>+</sup>, вычислено 221.1402). ЭСМСВР<sup>-</sup> (MeOH,  $m/z$ ): 171.0082 ((*p*-TolSO<sub>3</sub>)<sup>-</sup>,

вычислено 171.0121). ИК (KBr, отдельные полосы, см<sup>-1</sup>): 3421(сл) 3339(сл), 3190(сл), 3132(сл)  $\nu(\text{N-H})$  и  $\nu(\text{O-H})$ ; 1680(оч сил), 1650(оч сил)  $\nu(\text{C=N})$ ; 1192(сил), 1124(ср сил)  $\nu(\text{S=O})$ . ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 8.62 (с, ш, 2H, =NH<sub>2</sub>), 7.48 (д, 2H,  $J = 8$  Гц, *o*-CH)<sub>анион</sub>, 7.41 (д, 2H,  $J = 8$  Гц, *o*-CH), 7.35 (т, 2H,  $J = 8$  Гц, *m*-CH), 7.28 (т, 1H,  $J = 8$  Гц, *p*-CH), 7.12 (д,  $J = 8$  Гц, 2H, *m*-CH)<sub>анион</sub>, 6.93 (с, ш, 2H, -NH<sub>2</sub>), 3.45 (с, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.06 (с, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.29 (с, 3H, CH<sub>3</sub>)<sub>анион</sub>. ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 159.85, 159.50 (PhCH<sub>2</sub>-C(=N)-NH<sub>2</sub> и O-C(=N)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 146.31, 138.01, 136.59, 129.16, 128.87, 128.49, 127.40, 125.96, (Ph и анион); 36.65 (CH<sub>2</sub>Ph); 21.24 (*p*-CH<sub>3</sub>)<sub>анион</sub>.





**[3l](p-TolSO<sub>3</sub>).** Выход 92%. Бесцветный порошок.

$T_{пл} = 164\text{ }^{\circ}\text{C}$  (разл.). Вычислено для

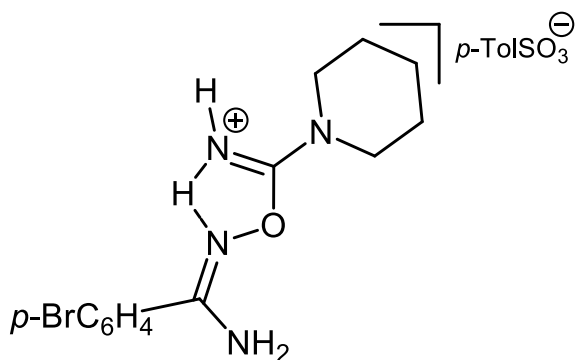
$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S}\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ : C, 43.78; H, 4.75; N, 12.01.

Найдено: C, 43.57; H, 4.46; N, 11.94. ЭСМСВР<sup>+</sup>

(MeOH,  $m/z$ ): 285.0330 ( $[\text{M}]^+$ , вычислено

285.0351). ЭСМСВР<sup>-</sup> (MeOH,  $m/z$ ): 171.0073 ((p-

TolSO<sub>3</sub>)<sup>-</sup>, вычислено 171.0121). IR (KBr, отдельные полосы,  $\text{см}^{-1}$ ): 3522(сл), 3441(сл), 3393(сл), 3337(сл), 3209(сл)  $\nu(\text{N-H})$  и  $\nu(\text{O-H})$ ; 1697(оч сил), 1664(оч сил)  $\nu(\text{C=N})$ ; 1225(сил), 1180(ср сил)  $\nu(\text{S=O})$ . ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 8.71 (с, ш, 2H, =NH<sub>2</sub>), 7.84 (д, 2H,  $J = 8.4$  Гц, CH), 7.72 (д, 2H,  $J = 8$  Гц, CH), 7.48 (д, 2H,  $J = 8$  Гц, *o*-CH)<sub>анион</sub>, 7.41 (с, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.12 (д,  $J = 8$  Гц, 2H, *m*-CH)<sub>анион</sub>, 3.13 (с, ш, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.29 (с, 3H, CH<sub>3</sub>)<sub>анион</sub>. ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 159.86, 157.13 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C(=N)-NH<sub>2</sub> и O-C(=N)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 146.40, 138.00, 129.89, 129.66, 128.49, 128.00, 125.97, 125.34 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> и анион); 21.24 (p-CH<sub>3</sub>)<sub>анион</sub>.



**[3m](p-TolSO<sub>3</sub>).** Выход 81%. Бесцветный

порошок.  $T_{пл} = 169\text{ }^{\circ}\text{C}$  (разл.). Вычислено для

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S}\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ : C, 47.43; H, 5.17; N, 11.06.

Найдено: C, 47.50; H, 4.96; N, 11.19. ЭСМСВР<sup>+</sup>

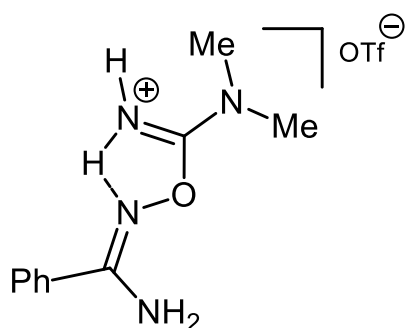
(MeOH,  $m/z$ ): 325.0673 ( $[\text{M}]^+$ , вычислено

325.0664). ЭСМСВР<sup>-</sup> (MeOH,  $m/z$ ): 171.0070 ((p-

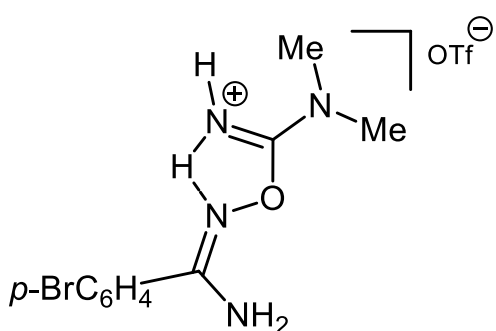
TolSO<sub>3</sub>)<sup>-</sup>, вычислено 171.0121). IR (KBr, отдельные полосы,  $\text{см}^{-1}$ ): 3589(сл), 3443(сл), 3381(сл), 3323(сл), 3207(сл)  $\nu(\text{N-H})$  и  $\nu(\text{O-H})$ ; 1676(оч сил), 1659(оч сил)  $\nu(\text{C=N})$ ; 1198(сил), 1122(ср сил)  $\nu(\text{S=O})$ . ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 8.76 (с, ш, 2H, =NH<sub>2</sub>), 7.83 (д, 2H,  $J = 8$  Гц, CH), 7.71 (д, 2H,  $J = 8$  Гц, CH), 7.48 (д, 2H,  $J = 8$  Гц, *o*-CH)<sub>анион</sub>, 7.43 (с, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.12 (д,  $J = 8$  Гц, 2H, *m*-CH)<sub>анион</sub>, 3.63 (с, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.29 (с, 3H, CH<sub>3</sub>)<sub>анион</sub>, 1.61 (с, ш, 6H, CH<sub>2</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 158.41, 156.88 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C(=N)-NH<sub>2</sub> и O-C(=N)-N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>); 140.42, 140.04, 138.21, 131.95, 129.87, 129.67, 128.55, 125.96, 125.32 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> и анион); 25.28, 23.45 (CH<sub>2</sub>); 21.23 (p-CH<sub>3</sub>)<sub>анион</sub>.

**3.2.4 Синтез иминиевых солей [5a-l](OTf).** Цианамид RCN (R = NMe<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>) (300 ммоль; 30.9 мл, 33 мл, соотв.) был добавлен к раствору **1a-f** (300 ммоль; 40.8 мг, 61.2 мг, 64.2 мг, 71.1 мг, 22.2 мг или 45.0 мг для **1a-f** соотв.) и Zn(OTf)<sub>2</sub> (150 ммоль;

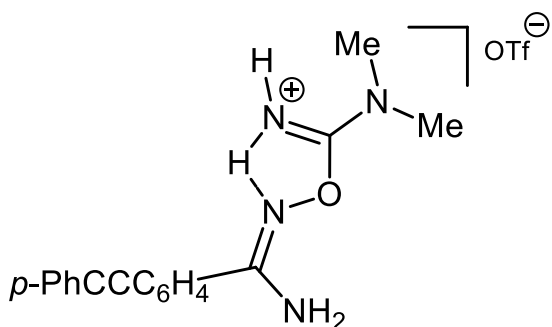
54.5 мг) при перемешивании в этил ацетате (5 мл) в 10 мл круглодонной колбе. Реакционная смесь перемешивалась при 50 °С в течение 30 мин. Образовавшийся бесцветный осадок был отделён центрифугацией и промыт EtOAc (три 1.5-мл порции). Осадок сушили под вакуумом 1 час и затем ночь при КТ на воздухе.



**[5a](OTf).** Выход 97% (103.6 мг). Бесцветный порошок.  $T_{пл} = 169\text{ }^{\circ}\text{C}$  (разл.). Вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$ : С, 37.08; Н, 4.24; N, 15.72. Найдено: С, 37.08; Н, 4.26; N, 15.70. ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH,  $m/z$ ): 207.1240 ( $[\text{M}]^+$ , вычислено 207.1246). ИК (KBr, отдельные полосы,  $\text{см}^{-1}$ ): 3412(ср), 3346(ср)  $\nu(\text{N-H})$ ; 1672(оч сил), 1639(оч сил)  $\nu(\text{C=N})$ ; 1286(сил), 1244(сил)  $\nu(\text{S=O})$ . ЯМР  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $\delta$ ): 7.96 (с, ш, 2H,  $=\text{NH}_2$ ), 7.63 (м, 3H, *o*, *p*-CH), 7.53 (т + с, ш,  $J_{\text{HH}} = 8$  Гц, 4H, *m*-CH +  $-\text{NH}_2$ ), 2.84 (с, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $\delta$ ): 160.31, 159.29 ( $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(\text{=N})-\text{NH}_2$  и  $\text{O}-\text{C}(\text{=N})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 131.87, 128.92, 128.76 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 37.30 ( $\text{CH}_3$ ). Кристаллы **[5a](OTf)**, подходящие для PCA, были получены путём медленного упаривания из раствора в EtOAc при КТ на воздухе.

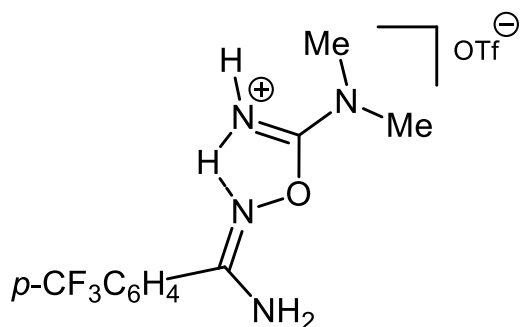


**[5b](OTf).** Выход 98% (127.6 мг). Бесцветный порошок.  $T_{пл} = 172\text{ }^{\circ}\text{C}$  (разл.). Вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{BrF}_3\text{O}_4\text{S}$ : С, 30.36; Н, 3.24; N, 12.87. Найдено: С, 30.39; Н, 3.25; N, 12.86. ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH,  $m/z$ ): 285.0351 ( $[\text{M}]^+$ , вычислено 285.0351). ИК (KBr, отдельные полосы,  $\text{см}^{-1}$ ): 3410(ср), 3352(ср)  $\nu(\text{N-H})$ ; 1636(оч сил), 1597(оч сил)  $\nu(\text{C=N})$ ; 1253(сил), 1225(сил)  $\nu(\text{S=O})$ . ЯМР  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $\delta$ ): 7.86 (с, ш, 2H,  $=\text{NH}_2$ ), 7.72 (d,  $J_{\text{HH}} = 8$  Гц, 2H, CH), 7.50 (d,  $J_{\text{HH}} = 8$  Гц, 2H, CH), 7.41 (с, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 2.82 (с, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $\delta$ ): 159.94, 158.85 ( $\text{BrC}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{=N})-\text{NH}_2$  и  $\text{O}-\text{C}(\text{=N})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 131.46, 130.07, 129.42, 125.43 ( $\text{BrC}_6\text{H}_4$ ); 37.35( $\text{CH}_3$ ).

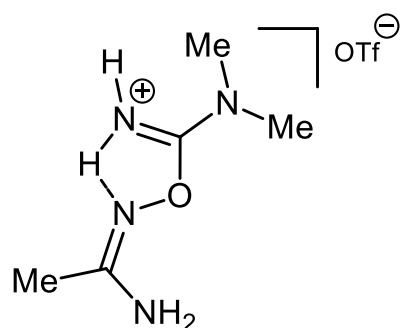


**[5c](OTf).** Выход 94% (128.6 мг). Бесцветный порошок.  $T_{пл} = 150\text{ }^{\circ}\text{C}$  (разл.). Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$ : С, 50.00; Н, 4.20; N, 12.27. Найдено: С, 50.02; Н, 4.20; N, 12.28. ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH,  $m/z$ ): 307.1553 ( $[\text{M}]^+$ , вычислено 307.1559). ИК (KBr, отдельные полосы,  $\text{см}^{-1}$ ):

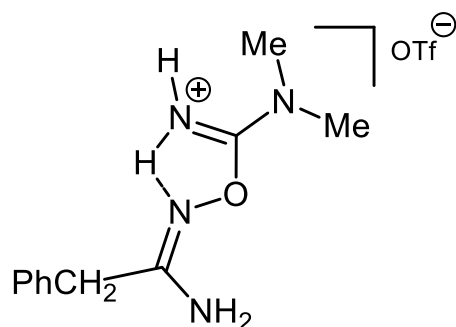
3418(ср), 3342(ср), 3234(ср)  $\nu(\text{N-H})$ ; 2213(ш)  $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$ ; 1637(оч сил), 1605(оч сил)  $\nu(\text{C=N})$ ; 1261(сил), 1226(сил)  $\nu(\text{S=O})$ . ЯМР  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $\delta$ ): 7.96 (с, ш, 2H,  $=\text{NH}_2$ ), 7.71–7.49 (м, ш, 11H,  $\text{CH} + -\text{NH}_2$ ), 2.86 (с, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $\delta$ ): 160.01, 159.12 ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CCC}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{N})-\text{NH}_2$  и  $\text{O}-\text{C}(=\text{N})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 131.28, 131.15, 130.00, 128.83, 128.43, 128.39, 126.44 ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CCC}_6\text{H}_4$ ); 87.49 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ); 37.39 ( $\text{CH}_3$ ).



**[5d](OTf)**. Выход 95% (120.8 мг). Бесцветный порошок.  $T_{\text{пл}} = 179^\circ\text{C}$  (разл.). Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{F}_6\text{O}_4\text{S}$ : C, 37.50; H, 3.15; N, 12.50. Найдено: C, 37.53; H, 3.16; N, 12.50. ЭСМСВР $^+$  (MeOH,  $m/z$ ): 275.1114 ( $[\text{M}]^+$ , вычислено 275.1120). ИК (KBr, отдельные полосы,  $\text{см}^{-1}$ ): 3425(ср), 3342(ср), 3209(ср)  $\nu(\text{N-H})$ ; 1686(оч сил), 1636(оч сил)  $\nu(\text{C=N})$ ; 1259(сил), 1221(сил)  $\nu(\text{S=O})$ . ЯМР  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $\delta$ ): 7.89 (d + с, ш,  $J_{\text{HH}}^3 = 8$  Гц, 4H,  $\text{CH} + -\text{NH}_2$ ), 7.78 (d,  $J_{\text{HH}}^3 = 8$  Гц, 2H,  $\text{CH}$ ), 7.51 (с, ш, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 2.78 (с, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $\delta$ ): 159.67, 157.92 ( $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{N})-\text{NH}_2$  и  $\text{O}-\text{C}(=\text{N})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 129.81, 125.72, 125.61, 125.56 ( $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ); 37.31 ( $\text{CH}_3$ ).

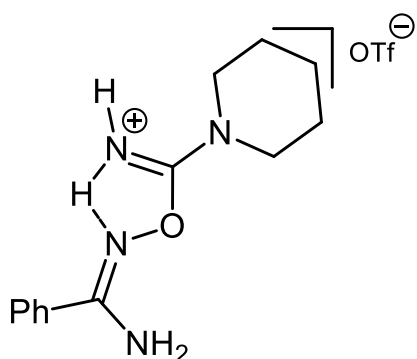


**[5e](OTf)**. Выход 95% (83.8 мг). Бесцветный порошок.  $T_{\text{пл}} = 184^\circ\text{C}$  (разл.). Вычислено для  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_4\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$ : C, 24.49; H, 4.45; N, 19.04. Найдено: C, 24.50; H, 4.45; N, 19.07. ЭСМСВР $^+$  (MeOH,  $m/z$ ): 145.1084 ( $[\text{M}]^+$ , вычислено 145.1090). ИК (KBr, отдельные полосы,  $\text{см}^{-1}$ ): 3450(ср), 3362(ср), 3232(сл)  $\nu(\text{N-H})$ ; 1670(оч сил), 1632(оч сил)  $\nu(\text{C=N})$ ; 1256(сил), 1224(сил)  $\nu(\text{S=O})$ . ЯМР  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $\delta$ ): 7.70 (с, ш, 2H,  $=\text{NH}_2$ ), 7.15 (с, ш, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 3.02 (с, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.92 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $\delta$ ): 160.77, 156.94 ( $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{N})-\text{NH}_2$  и  $\text{O}-\text{C}(=\text{N})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 37.61( $\text{CH}_3$ ); 17.24 ( $\text{CH}_3$ ).



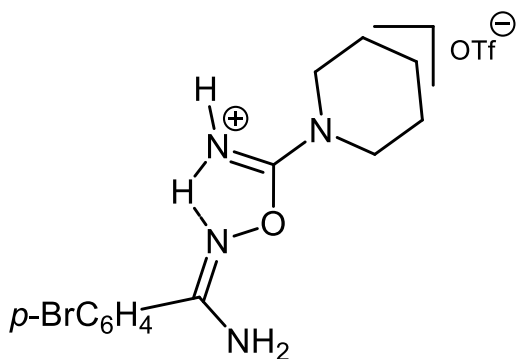
**[5f](OTf)**. Выход 94% (104.1 мг). Бесцветное масло. ЭСМСВР $^+$  (MeOH,  $m/z$ ): 221.1416 ( $[\text{M}]^+$ , вычислено 221.1402). ИК (KBr, отдельные полосы,  $\text{см}^{-1}$ ): 3408(ср), 3375(ср), 3212(ср)  $\nu(\text{N-H})$ ; 1669(оч сил), 1636(оч сил)  $\nu(\text{C=N})$ ; 1259(сил), 1227(сил)  $\nu(\text{S=O})$ . ЯМР  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $\delta$ ): 8.46 (с, ш, 2H,  $=\text{NH}_2$ ), 7.38–7.27 (м, ш, 7H,  $\text{CH} + -\text{NH}_2$ ),

3.44 (с, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.10 (с, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $\delta$ ): 159.85, 159.50 ( $\text{CH}_2\text{Ph}-\text{C}(=\text{N})-\text{NH}_2$  и  $\text{O}-\text{C}(=\text{N})-\text{N}(\text{CH}_2)_5$ ); 129.52, 129.15, 128.88, 128.60 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 37.58 ( $\text{CH}_3$ ), 36.40 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ).

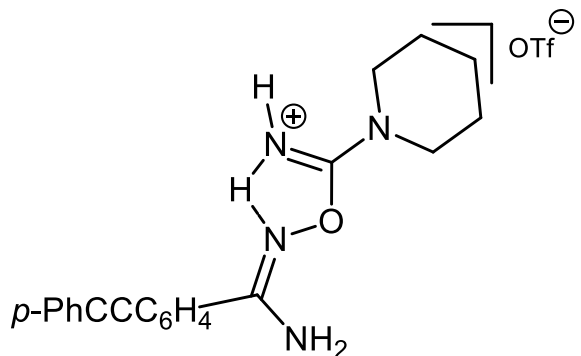


**[5g](OTf)**. Выход 93% (110.5 мг). Бесцветный порошок.  $T_{\text{пл}} = 166\text{ }^\circ\text{C}$  (разл.). Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$ : С, 42.42; Н, 4.83; N, 14.13. Найдено: С, 42.43; Н, 4.85; N, 14.14. ЭСМСВР $^+$  (MeOH,  $m/z$ ): 247.1553 ( $[\text{M}]^+$ , вычислено 247.1559). ИК (KBr, отдельные полосы,  $\text{см}^{-1}$ ): 3418(ср), 3342(ср), 3204(ср)  $\nu(\text{N}-\text{H})$ ; 1661(оч сил), 1636(оч сил)  $\nu(\text{C}=\text{N})$ ; 1248(сил), 1222(сил)  $\nu(\text{S}=\text{O})$ . ЯМР  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $\delta$ ):

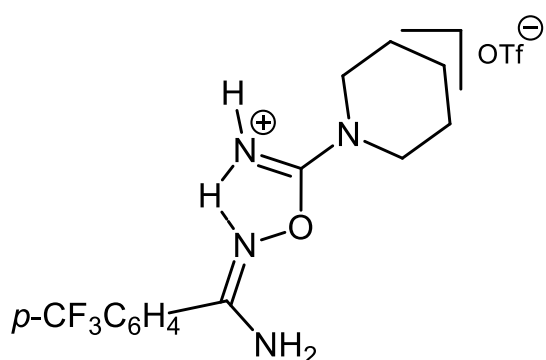
7.98 (с, ш, 2H,  $=\text{NH}_2$ ), 7.64 (д + с, ш,  $J_{\text{HH}} = 8\text{ Гц}$ , 4H,  $\text{CH} + -\text{NH}_2$ ), 7.51 (т,  $J_{\text{HH}} = 8\text{ Гц}$ , 3H,  $\text{CH}$ ), 1.60–1.47 (м, 6H,  $\text{CH}_2$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $\delta$ ): 159.18, 158.16 ( $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(=\text{N})-\text{NH}_2$  и  $\text{O}-\text{C}(=\text{N})-\text{N}(\text{CH}_2)_5$ ); 128.95, 128.75, 128.25, 125.84 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 45.76, 25.55, 23.80 ( $\text{CH}_2$ ).



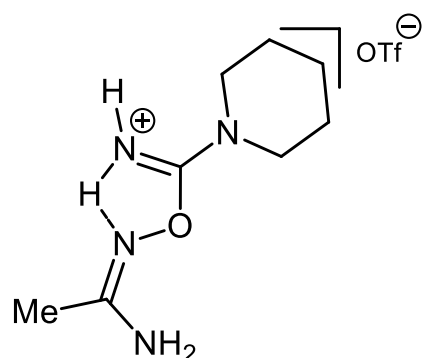
**[5h](OTf)**. Выход 92% (131.4 мг). Бесцветный порошок.  $T_{\text{пл}} = 177\text{ }^\circ\text{C}$  (разл.). Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{BrF}_3\text{O}_4\text{S}$ : С, 35.38; Н, 3.82; N, 11.79. Найдено: С, 35.40; Н, 3.84; N, 11.79. ЭСМСВР $^+$  (MeOH,  $m/z$ ): 325.0659 ( $[\text{M}]^+$ , вычислено 325.0664). ИК (KBr, отдельные полосы,  $\text{см}^{-1}$ ): 3418(ср), 3340(ср), 3209(ср)  $\nu(\text{N}-\text{H})$ ; 1652(оч сил), 1628(оч сил)  $\nu(\text{C}=\text{N})$ ; 1265(сил), 1224(сил)  $\nu(\text{S}=\text{O})$ . ЯМР  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $\delta$ ): 7.91 (с, ш, 2H,  $=\text{NH}_2$ ), 7.71 (д,  $J_{\text{HH}} = 8\text{ Гц}$ , 2H,  $\text{CH}$ ), 7.49 (д + с, ш,  $J_{\text{HH}} = 8\text{ Гц}$ , 2H,  $\text{CH} + -\text{NH}_2$ ), 3.32 (м, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 1.60–1.48 (м, 6H,  $\text{CH}_2$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $\delta$ ): 158.72, 158.19 ( $\text{BrC}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{N})-\text{NH}_2$  и  $\text{O}-\text{C}(=\text{N})-\text{N}(\text{CH}_2)_5$ ); 131.78, 131.50, 130.80, 127.88 ( $\text{BrC}_6\text{H}_4$ ); 45.64, 25.56, 23.87 ( $\text{CH}_2$ ).



**[5i](OTf).** Выход 85% (126.5 мг). Бесцветный порошок.  $T_{пл} = 171\text{ }^{\circ}\text{C}$  (разл.). ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH,  $m/z$ ): 347.1866 ( $[M]^+$ , вычислено 347.1872). ИК (KBr, отдельные полосы,  $см^{-1}$ ): 3421(ср), 3366(ср), 3225(ср)  $\nu(N-H)$ ; 2215(сл)  $\nu(C\equiv C)$ ; 1649(оч сил), 1626(оч сил)  $\nu(C=N)$ ; 1259(сил), 1225(сил)  $\nu(S=O)$ . ЯМР  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ ,  $\delta$ ): 7.92 (с, ш, 2H,  $=NH_2$ ), 7.69–7.49 (м, 9H, CH), 7.38 (с, ш, 2H,  $-NH_2$ ), 3.59 (м, 4H,  $N(CH_2)_2$ ), 1.60–1.51 (м, 6H,  $CH_2$ ). ЯМР  $^{13}C\{^1H\}$  ( $(CD_3)_2SO$ ,  $\delta$ ): 158.76, 158.42 ( $C_6H_5CCC_6H_4-C(=N)-NH_2$  и  $O-C(=N)-N(CH_2)_5$ ); 131.94, 131.84, 131.65, 131.59, 129.42, 129.34, 129.29 ( $C_6H_5CCC_6H_4$ ); 92.03, 89.05 ( $C\equiv C$ ); 45.54, 25.45, 23.90 ( $CH_2$ ).

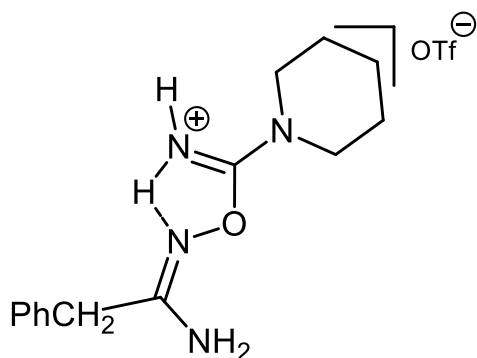


**[5j](OTf).** Выход 89% (123.9 мг). Бесцветный порошок.  $T_{пл} = 181\text{ }^{\circ}\text{C}$  (разл.). Вычислено для  $C_{15}H_{18}N_4F_6O_4S$ : C, 38.80; H, 3.91; N, 12.06. Найдено: C, 38.83; H, 3.92; N, 12.07. ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH,  $m/z$ ): 315.1433 ( $[M]^+$ , вычислено 315.1427). ИК (KBr, отдельные полосы,  $см^{-1}$ ): 3454(ср), 3350(ср), 3217(ср)  $\nu(N-H)$ ; 1674(оч сил), 1655(оч сил)  $\nu(C=N)$ ; 1263(сил), 1224(сил)  $\nu(S=O)$ . ЯМР  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ ,  $\delta$ ): 8.56 (с, ш, 2H,  $=NH_2$ ), 8.09 (d,  $J^3_{HH} = 8\text{ Гц}$ , 2H, CH), 7.89 (d,  $J^3_{HH} = 8\text{ Гц}$ , 2H, CH), 7.53 (с, ш, 2H,  $-NH_2$ ), 3.63 (м, 4H,  $N(CH_2)_2$ ), 1.62–1.42 (м, 6H,  $CH_2$ ). ЯМР  $^{13}C\{^1H\}$  ( $(CD_3)_2SO$ ,  $\delta$ ): 158.46, 156.51 ( $CF_3C_6H_4-C(=N)-NH_2$  и  $O-C(=N)-N(CH_2)_5$ ); 134.67, 129.84, 128.80, 126.57 ( $CF_3C_6H_4$ ); 45.92, 25.30, 23.51 ( $CH_2$ ).



**[5k](OTf).** Выход 93% (93.2 мг). Бесцветный порошок.  $T_{пл} = 170\text{ }^{\circ}\text{C}$  (разл.). Вычислено для  $C_9H_{17}N_4F_3O_4S$ : C, 32.33; H, 5.13; N, 16.76. Найдено: C, 32.33; H, 5.14; N, 16.77. ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH,  $m/z$ ): 185.1397 ( $[M]^+$ , вычислено 185.1403). ИК (KBr, отдельные полосы,  $см^{-1}$ ): 3452(ср), 3364(ср), 3217(ср)  $\nu(N-H)$ ; 1664(оч сил), 1632(оч сил)  $\nu(C=N)$ ; 1254(сил), 1225(сил)  $\nu(S=O)$ . ЯМР  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ ,  $\delta$ ): 7.64 (с, ш, 2H,  $=NH_2$ ), 7.19 (с, ш, 2H,  $-NH_2$ ), 3.53 (м, 4H,  $N(CH_2)_2$ ), 1.97 (с, 3H,  $CH_3$ ),

1.60–1.50 (м, 6H, CH<sub>2</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, δ): 159.49, 156.72 (CH<sub>3</sub>–C(=N)–NH<sub>2</sub> и O–C(=N)–N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>); 45.76, 25.60, 23.92 (CH<sub>2</sub>), 17.31 (CH<sub>3</sub>).

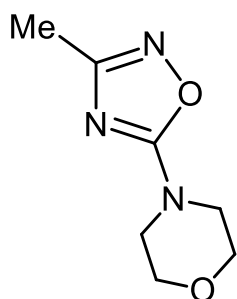


**[5I](OTf)**. Выход 87% (106.7 мг). Бесцветное масло. ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH, *m/z*): 261.1728 ([M]<sup>+</sup>, вычислено 261.1715). ИК (KBr, отдельные полосы, см<sup>-1</sup>): 3437(ср), 3200(ср) ν(N–H); 1664(оч сил), 1630(оч сил) ν(C=N); 1259(сил), 1227(сил) ν(S=O). ЯМР <sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, δ): 8.43 (с, ш, 2H, =NH<sub>2</sub>), 7.41–7.28 (м, 5H, CH), 7.03 (с, ш, 2H, –NH<sub>2</sub>), 3.54 (с, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.44 (с, 2H, CH<sub>2</sub>Ph),

1.55–1.52 (м, ш, 6H, CH<sub>2</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, δ): 159.14, 158.48 (CH<sub>2</sub>Ph–C(=N)–NH<sub>2</sub> и O–C(=N)–N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>); 137.99, 136.59, 129.18, 128.87, 128.49, 127.41, 125.97 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 45.68 (CH<sub>2</sub>), 36.63 (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 25.52, 23.90 (CH<sub>2</sub>).

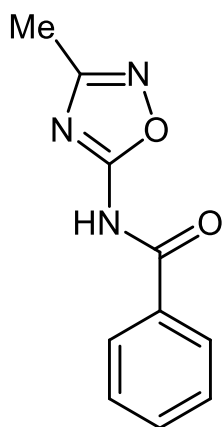
### 3.2.5 Синтез 1,2,4-оксадиазолов

**Синтез 4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)морфолина.** Иминиевую соль **[3с](p-TolSO<sub>3</sub>)** (419 мкмоль; 150 мг) растворили в смеси метанол/вода (1.5:1.5 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при 65 °С с обратным холодильником. После этого раствор охладили до комнатной температуры и добавили к нему ещё 5 мл воды и 10 мл дихлорметана. Органическую фазу отделили и сушили над прокалённым Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в течение 3 ч. Затем суспензию отфильтровали, и фильтрат пропустили через короткую колонну, содержащей 1 см<sup>3</sup> силикагеля (0.063–0.200 мм, Merck). Растворитель отогнали на вакууме с получением бесцветного порошка.



**6с.** Выход 75% (53.1 мг). Т<sub>пл.</sub> = 78–80 °С. Вычислено для: C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: С, 49.70; Н, 6.55; N, 24.84. Найдено: С, 49.66; Н, 6.54; N, 24.77. ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH, *m/z*): 170.0921 ([M + H]<sup>+</sup>, вычислено 170.0924), 192.0741 ([M + Na]<sup>+</sup>, вычислено 192.0743). ИК (KBr, отдельные полосы, см<sup>-1</sup>): 2978 (с), 2934 (с), 2874 (с), 1632 (с), 1620 (с), 1555 (с), 1277 (с), 1116 (с). ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.78 (т, 4 H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.61 (т, 4 H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.23 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, δ): 170.83 (O–C(=N)–N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 167.86 (Me–(C=N)–N=), 66.04 (O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 45.88 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 11.86 (CH<sub>3</sub>).

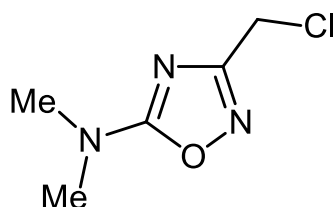
**Синтез 3-метил-5-бензоиламино-1,2,4-оксадиазола.** Комплекс **2e** (522 мкмоль; 190.0 мг) растворили в смеси ДМСО (2.5 мл) и ПТСК•Н<sub>2</sub>O (550 мкмоль; 104.5 мг). Реакционная смесь перемешивалась в течение 1 часа при 65 °С. Затем раствор остудили до комнатной температуры и добавили Na<sub>2</sub>S•9H<sub>2</sub>O (550 мкмоль; 132 мг) в воде (12 мл). Бесцветный осадок ZnS образовался по всему объёму реакционной смеси. Через 15 мин осадок отфильтровали, и раствор экстрагировали этилацетатом (2 x 10 мл). Органическую фазу отделили и сушили над прокалённым Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в течении 3 ч. Затем раствор упарили до 5 мл и добавили гексан (15 мл). Выпал бесцветный осадок, который отфильтровали и сушили при комнатной температуре 12 ч.



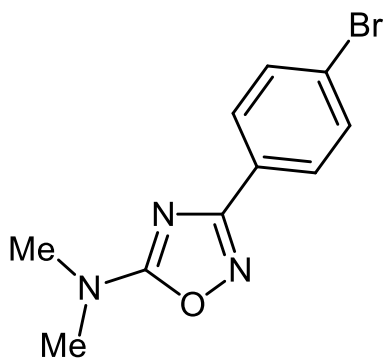
**6e.** Выход 67% (75.2 мг).  $T_{пл.} = 145\text{ °C}$ . Вычислено для: C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 59.11; H, 4.46; N, 20.68. Найдено: C, 59.17; H, 4.46; N, 20.88. ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH,  $m/z$ ): 204.075 ([M + H]<sup>+</sup>, вычислено 204.076), 226.056 ([M + Na]<sup>+</sup>, вычислено 226.057). ЭСМСВР<sup>-</sup> (MeOH,  $m/z$ ): 202.061 ([M - H]<sup>-</sup>, вычислено 202.062). ИК (KBr, отдельные полосы, см<sup>-1</sup>): 2928(сл)  $\nu$ (C-H); 1632 (оч сил)  $\nu$ (C=O); 1572(с)  $\nu$ (C=N); 1558(оч сил)  $\nu$ (C=N) и  $\delta$ (N-H). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 8.14 (д, 2 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.54 (т, 1 H, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.46 (т, 2 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 2.29 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 175.21, 170.45 (O-C(=N)-N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> и Me-(C=N)-N); 167.22 (C=O); 135.64, 134.45, 129.02, 128.10, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 16.36 (CH<sub>3</sub>).

**Синтез 1,2,4-оксадиазолов 6k-t.** Порошок амидоксима RC(=NOH)NH<sub>2</sub> (R = CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>Ph, Et, Ph, *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) (500 ммоль; 54.5 мг, 75 мг, 44 мг, 107.5 мг, 68 мг, 85.5 мг, 102 мг соотв.) был добавлен к суспензии ZnCl<sub>2</sub> (500 ммоль; 62.5 мг) в 1,4-диоксане (1.5 мл) при перемешивании. Суспензия была превращена в гомогенный раствор под воздействием ультразвуковой бани в течение 3 мин. После этого нитрил R'CN (R' = Me<sub>2</sub>N, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N, Ph, *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) (500 ммоль; 40 мл, 55 мл, 51 мл, 90,5 мг соотв.) был добавлен к перемешивающемуся раствору при 80 °С. Для амидоксимов RC(=NOH)NH<sub>2</sub> (R = Et, Ph, *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) и R'CN (R' = Me<sub>2</sub>N) использовали процедуру **а)** В случае цианамидов NCNR'<sub>2</sub> бесцветный осадок образовывался через 10 мин и реакционная смесь охлаждалась до КТ. Для CH<sub>2</sub>ClC(=NOH)NH<sub>2</sub>, PhCH<sub>2</sub>C(=NOH)NH<sub>2</sub> и для всех производных NCN(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>: реакционная смесь через 10 мин от добавления NCNR'<sub>2</sub> упаривалась при 60 °С, с образованием

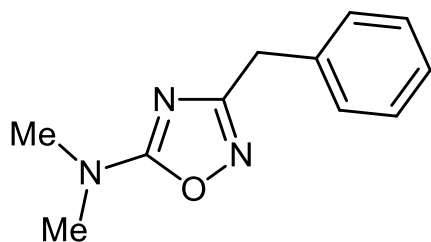
бесцветного масла. Затем, осадок (или масло) растворяли в смеси АсОН:ЕтОН (1:1 2 мл / 2 мл) и кипятили в течение 1,5 часов. Реакционную смесь упаривали на вакууме при 70 °С с образованием маслообразной смеси. Смесь растворяли в хлороформе (2 мл) и очищали предварительно с помощью флэш-хроматографии с  $\text{CHCl}_3$ . После упаривания в вакууме, 1,2,4-оксадиазолы выделяли с помощью хроматографии. **б)** В случае  $\text{R}^{\text{CN}}$  ( $\text{R}^{\text{CN}}$  = Ph, *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) реакционная смесь охлаждалась до КТ через 45 мин после добавления нитрила и бесцветный осадок центрифугировался. Затем осадок растворяли в диметилформамиде (2 мл), содержащем ПТСК·Н<sub>2</sub>О (500 ммоль, 95 мг) и нагревали при 100 °С в течение 1 часа. После чего реакционную смесь охлаждали до КТ и промывали насыщенным раствором NaCl (10 мл), что приводило к образованию бесцветного осадка, который отфильтровывали и промывали водой (10 мл). Осадок сушили на воздухе при КТ ночь, а затем доочищали путём хроматографии (элюент хлороформ).



**6k.** Выход 69%. Бесцветное масло. ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH, *m/z*): 161.0357 ([M]<sup>+</sup>, вычислено 161.0356). ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ): 4.41 (с, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 3.16 (с, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, δ): 172.11, 167.55 (C=N); 38.04 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 35.16 (CH<sub>2</sub>Cl).

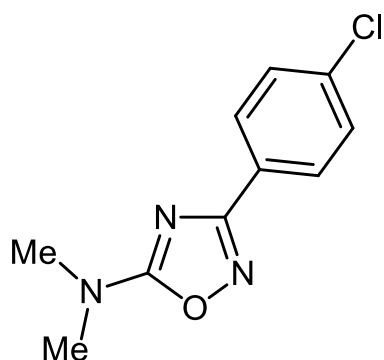


**6l.** Выход 85%. Бесцветный порошок. ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH, *m/z*): 267.0009 ([M]<sup>+</sup>, вычислено 267.0007). ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ): 7.89 (д, *J* = 8 Гц, 2H), 7.59 (д, *J* = 8 Гц, 2H), 3.22 (с, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, δ): 171.87, 167.98 (C=N); 131.80, 128.75, 126.91, 125.04, (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 38.09 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

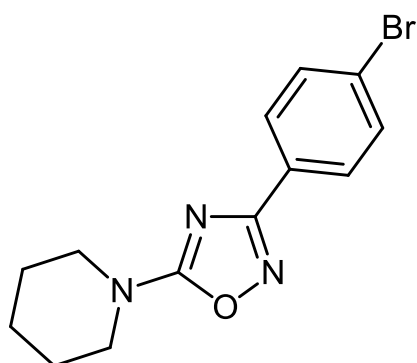


**6m.** Выход 72%. Бесцветный порошок. ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH, *m/z*): 203.1061 ([M]<sup>+</sup>, вычислено 203.1059). ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ): 7.37 (д, *J* = 7 Гц, 2H), 7.33 (т, *J* = 8 Гц, 2H), 7.26 (т, *J* = 7 Гц, 1H), 3.89 (с, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.12 (с, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, δ): 171.75, 170.09 (C=N); 136.12, 128.96, 129.51, 126.81, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 38.00 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 32.72 (CH<sub>2</sub>Ph).

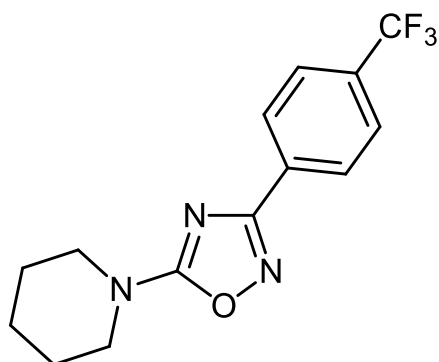




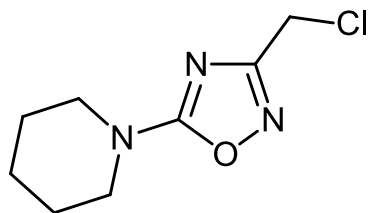
**6n.** Выход 85%. Бесцветный порошок. ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH,  $m/z$ ): 223.0513 ( $[M]^+$ , вычислено 223.0512). ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.96 (д,  $J = 8$  Гц, 2H), 7.43 (д,  $J = 8$  Гц, 2H), 3.22 (с, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 171.85, 167.90 ( $\text{C}=\text{N}$ ); 136.65, 128.84, 128.53, 126.44, ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 38.09 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).



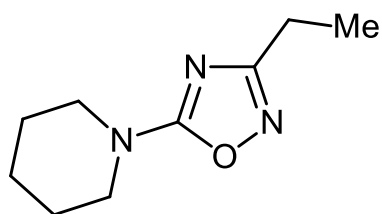
**6o.** Выход 83%. Бесцветный порошок. ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH,  $m/z$ ): 307.0325 ( $[M]^+$ , вычислено 307.0320). ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.89 (д,  $J = 8$  Гц, 2H), 7.59 (д,  $J = 8$  Гц, 2H), 3.66 (с, ш, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 1.71 (с, ш, 6H,  $(\text{CH}_2)_3$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 171.16, 167.85 ( $\text{C}=\text{N}$ ); 131.79, 128.74, 126.99, 125.01, ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 47.01 ( $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 25.17 ( $(\text{CH}_2)_2$ ), 23.73 ( $\text{CH}_2$ ).



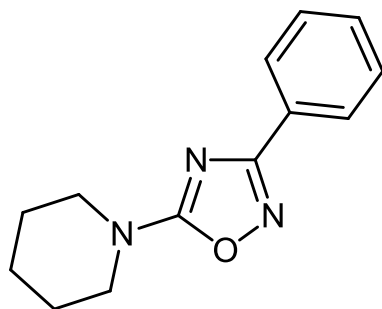
**6p.** Выход 87%. Бесцветный порошок. ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH,  $m/z$ ): 297.1093 ( $[M]^+$ , вычислено 297.1089). ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8.14 (д,  $J = 8$  Гц, 2H), 7.71 (д,  $J = 8$  Гц, 2H), 3.68 (с, ш, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 1.72 (с, ш, 6H,  $(\text{CH}_2)_3$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 171.27, 167.56 ( $\text{C}=\text{N}$ ); 132.20 (д,  $J = 32$  Гц), 131.49, 127.51, 125.51 (кв,  $J = 4$  Гц) ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$ ); 123.92 (д,  $J = 271$  Гц,  $\text{CF}_3$ ); 47.03 ( $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 25.17 ( $(\text{CH}_2)_2$ ), 23.71 ( $\text{CH}_2$ ).  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): -62.88 (с,  $\text{CF}_3$ ).



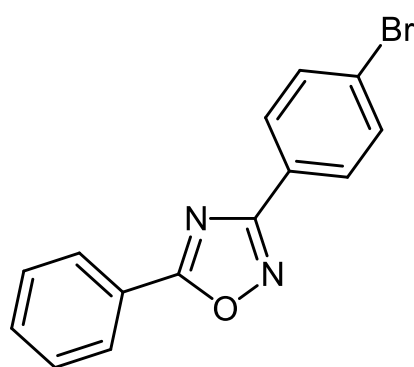
**6q.** Выход 67%. Бесцветное масло. ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH,  $m/z$ ): 201.0672 ( $[M]^+$ , вычислено 201.0669). ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 4.40 (с, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.59 (с, ш, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 1.67 (с, ш, 6H,  $(\text{CH}_2)_3$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 171.40, 167.42 ( $\text{C}=\text{N}$ ); 46.95 ( $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 35.26 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 25.07 ( $(\text{CH}_2)_2$ ), 23.60 ( $\text{CH}_2$ ).



**6r.** Выход 78%. Бесцветное масло. ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH, *m/z*): 181.1220 ([M]<sup>+</sup>, вычислено 181.1215). ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ): 4.40 (с, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 3.53 (с, ш, 6H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.54 (q, *J* = 8 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.62 (с, ш, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1.24 (t, *J* = 8 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, δ): 172.09, 170.82 (C=N); 46.86 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 25.08 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 23.68 (CH<sub>2</sub>), 20.02 (CH<sub>2</sub>), 11.31 (CH<sub>3</sub>).



**6s.** Выход 69%. Бесцветный порошок. ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH, *m/z*): 229.1217 ([M]<sup>+</sup>, вычислено 229.1215). ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ): 8.03–8.00 (м, 2H), 7.49–7.42 (м, 3H), 3.66 (с, ш, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.70 (с, ш, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, δ): 171.14, 168.60 (C=N); 130.58, 128.54, 128.00, 127.19 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 46.99 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 25.18 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 23.75 (CH<sub>2</sub>).



**6t.** Выход 73%. Бесцветный порошок. ЭСМСВР<sup>+</sup> (MeOH, *m/z*): 299.9900 ([M]<sup>+</sup>, вычислено 299.9898). ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ): 8.22 (д, *J* = 7 Гц, 2H), 8.06 (д, *J* = 8 Гц, 2H), 7.66 (д, *J* = 8 Гц, 2H), 7.63 (т, *J* = 7 Гц, 1H), 7.57 (т, *J* = 8 Гц, 2H). ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, δ): 175.94, 168.26 (C=N); 132.89, 132.14, 129.14, 129.03, 128.60, 128.17, 125.94, 125.74 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> и C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br).

## 4. Результаты

1. Установлены и выделены интермедиаты промотируемой цинком(II) реакции образования 1,2,4-оксадиазолов из нитрилов и амидоксимов, а именно комплексы цинка(II) с координированными *O*-карбаминамидоксимами и *O*-имидоиламидоксимами, а также соответствующие амидиниевые и иминиевые соли;
2. Синтезированы и охарактеризованы в смеси с солями амидоксимов трёхядерные комплексы  $Zn^{II}$  с *O*-координированными амидоксимами;
3. Изучены структуры трёх солей *O*-карбаминамидоксимов с помощью ЯМР при разных температурах и РСА, а также теоретических расчётов. Доказано наличие внутримолекулярной водородной связи в солях, а также показана принципиальная возможность циклизации иминиевых солей в 1,2,4-оксадиазолы;
4. Уточнён механизм промотируемого  $Zn^{II}$  образования 1,2,4-оксадиазолов из амидоксимов и нитрилов: иминиевые соли претерпевают конверсию в растворе с образованием 1,2,4-оксадиазолов; внутримолекулярный перенос протона по водородной связи активирует электрофильный и нуклеофильный центры молекулы иминиевой соли;
5. Получено и охарактеризовано 4 ранее неизвестных комплекса цинка(II) с координированными *O*-имидоиламидоксимами и 6 комплексов цинка(II) с *O*-координированными амидоксимами, неизвестная ранее нестабильная соль *O*-имидоиламидоксима и 15 новых стабильных солей *O*-карбаминамидоксима. Также были получены и охарактеризованы 10 ранее неизвестных 1,2,4-оксадиазолов;
6. Был оптимизирован путь синтеза 1,2,4-оксадиазолов из амидоксимов и нитрилов в присутствии солей цинка(II).

## 5. Выводы

1. Нитрилы  $RCN$  ( $R = NMe_2$ ,  $N(CH_2)_5$ ,  $NC_4H_8O$ ,  $NHCOPh$ ,  $Ph$ ) реагируют с амидоксимами в присутствии цинка(II) в мягких условиях с образованием продуктов сочетания – комплексов  $[ZnX_2\{HN=C(NR'R'')ON=C(NH_2)R\}]$  ( $X = Cl$ ,  $OTf$ ) с иминолигандом;

2. Применение ПТСК позволяет быстро и количественно в мягких условиях декоординировать связанные с цинком(II) *O*-имидамоидоксимные лиганды;
3. Амидиниевые  $[\text{H}_2\text{N}=\text{C}(\text{NR}'\text{R}'')\text{ON}=\text{C}(\text{NH}_2)\text{R}]^+\text{X}^-$  ( $\text{X} = \text{OTf}, p\text{-TolSO}_3$ ) и иминиевые  $[\text{H}_2\text{N}=\text{C}(\text{R})\text{ON}=\text{C}(\text{NH}_2)\text{R}']^+\text{X}^-$  ( $\text{X} = p\text{-TolSO}_3$ ) ( $\text{R} = \text{Alk}, \text{Ar}$ ) соли обладают различной устойчивостью в растворе, что может быть объяснено различной донорной способностью заместителей  $\text{NR}'\text{R}''$  и  $\text{R}$ , а также способностью группы  $\text{NR}'\text{R}''$  участвовать в делокализации положительного заряда;
4. Амидиниевые и иминиевые соли в растворе претерпевают конверсию в 3,5-замещённые-1,2,4-оксадиазолы, при этом селективность циклизации амидиниевых и иминиевых солей зависит от растворителя и температуры. Увеличение температуры приводит к уменьшению селективности, и, соответственно, падению выхода целевого продукта;
5. Наличие внутримолекулярной водородной связи в иминиевых солях  $[\text{H}_2\text{N}=\text{C}(\text{NR}'\text{R}'')\text{ON}=\text{C}(\text{NH}_2)\text{R}]^+(p\text{-TolSO}_3)$  способствует внутримолекулярному переносу протона, что активирует электрофильный и нуклеофильный центры молекулы иминиевой соли по отношению к форме без переноса протона;
6. Трифлат цинка(II) в EtOAc образует с амидоксимами трёхядерные комплексы, в которых амидоксимы находятся в виде *O*-координированных аминонитронов.

## 6. Список сокращений

### *В основном тексте:*

**ВЗМО** – высшая занятая молекулярная орбиталь

**ДМСО** – диметилсульфоксид

**ДМФА** – диметилформамид

**ЖМКО** – теория жёстких и мягких кислот и оснований

**КТ** – комнатная температура

**ИК** – инфракрасный

**НСМО** – низшая свободная молекулярная орбиталь

**НПВО** – нарушенное полное внутреннее отражение

**ПТСК** – *n*-толуолсульфокислота

**ЦП** – циклоприсоединение

**ЭА** – электроноацепторный

**ЭСМСВР** – электроспрей масс-спектрометрия высокого разрешения

**ЯМР** – ядерный магнитный резонанс

**ДЯМР** – динамический ЯМР

### *В экспериментальной части:*

**ИК:**

оч сл – полоса очень слабой интенсивности; сл – полоса слабой интенсивности; сл-ср – полоса слабо-средней интенсивности; ср – полоса средней интенсивности; ср-сил – полоса средне-сильной интенсивности; сил – полоса высокой интенсивности; оч сил – полоса очень высокой интенсивности; пл – плечо;

**ЯМР:**

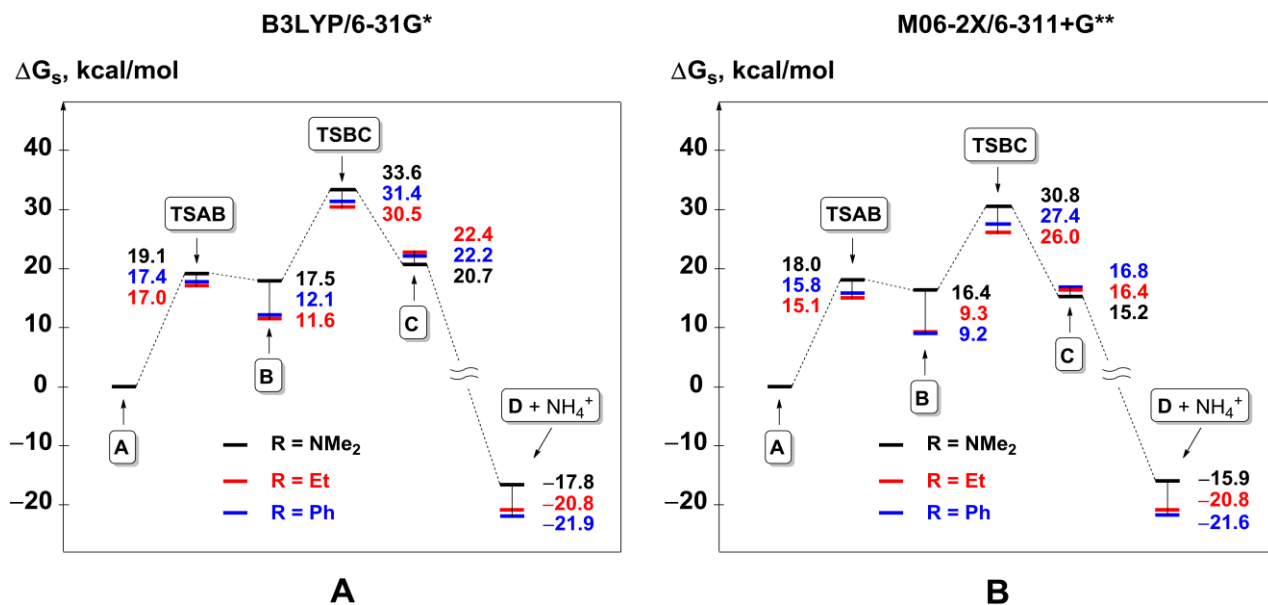
с – синглет; д – дублет; т – триплет; ушир – уширенный сигнал.

## 7. Список литературы

1. Bolotin, D.S., et al., *Zinc(II)-mediated nitrile-amidoxime coupling gives new insights into H(+)-assisted generation of 1,2,4-oxadiazoles*. Inorg. Chem., 2014. 53: p. 10312–10324.
2. Pace, A., S. Buscemi, and N. Vivona, *The Synthesis of Fluorinated Heteroaromatic Compounds. Part 1. Five-Membered Rings With More Than Two Heteroatoms. a Review*. Org. Prep. Proced. Int., 2005. 37: p. 447–506.
3. Pace, A. and P. Pierro, *The new era of 1,2,4-oxadiazoles*. Org. Biomol. Chem., 2009. 7: p. 4337–4348.
4. Bokach, N.A., et al., *A Route to 1,2,4-oxadiazoles and their complexes via platinum-mediated 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxides to organonitriles*. Inorg. Chem., 2003. 42: p. 896–903.
5. Burns, A.R., et al., *Tuned methods for conjugate addition to a vinyl oxadiazole; synthesis of pharmaceutically important motifs*. Org. Biomol. Chem., 2010. 8: p. 2777–2783.
6. Filho, J.M.d.S., et al., *Design, synthesis and cruzain docking of 3-(4-substituted-aryl)-1,2,4-oxadiazole-N-acylhydrazones as anti-Trypanosoma cruzi agents*. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009. 17: p. 6682–6691.
7. Rai, N.P., et al., *Design, synthesis, characterization, and antibacterial activity of {5-chloro-2-[(3-substitutedphenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-methoxy]-phenyl}-(phenyl)-methanones*. Eur. J. Med. Chem., 2010. 45: p. 2677-2682.
8. Kiss, L.E., et al., *Discovery of a long-acting, peripherally selective inhibitor of catechol-O-methyltransferase*. J. Med. Chem., 2010. 53: p. 3396-3411.
9. Gallardo, H., et al., *Non-symmetrical luminescent 1,2,4-oxadiazole-based liquid crystals*. Liq. Cryst., 2008. 35: p. 857-863.
10. Grundmann, C. and M. Dean, *Nitrile Oxides. V. Stable aromatic nitrile oxides*. Stable aromatic nitrile oxide, 1965. 30: p. 2809-2812.
11. Bokach, N.A., et al., *Synthesis of (1,2,4-Oxadiazole)palladium(II) Complexes by [2 + 3] cycloaddition of nitrile oxides to organonitriles in the presence of PdCl<sub>2</sub>*. Eur. J. Inorg. Chem., 2005. 2005: p. 845-853.
12. Hemming, K., *1,2,4-Oxadiazoles* 2008: Elsevier Ltd.
13. Augustine, J.K., et al., *PTSA-ZnCl<sub>2</sub>: an efficient catalyst for the synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from amidoximes and organic nitriles*. J. Org. Chem., 2009. 74: p. 5640-5643.
14. Zhang, F.-L., Y.-F. Wang, and S. Chiba, *Orthogonal aerobic conversion of N-benzyl amidoximes to 1,2,4-oxadiazoles or quinazolinones*. Org. Biomol. Chem., 2013. 11: p. 6003-6007.
15. Su, D., et al., *Condensation of Vilsmeier salts, derived from tetraalkylureas, with amidoximes: a novel approach to access N,N-dialkyl-1,2,4-oxadiazol-5-amines*. Tetrahedron Lett., 2013. 54: p. 6959-6963.
16. Ispikoudi, M., et al., *Convenient synthesis and biological profile of 5-amino-substituted 1,2,4-oxadiazole derivatives*. Eur. J. Med. Chem., 2010. 45: p. 5635-5645.

17. Yarovenko, V.N., et al., *<sup>15</sup>N NMR study of the mechanism of the reaction of amidoximes with nitriles in the presence of ZnCl<sub>2</sub> and HCl*. Russ. Chem. Bull., 1994: p. 627-629.
18. Yarovenko, V.N., O.V. Lysenko, and M.M. Krayushkin, *Synthesis of 2-arylino-5-(5R-1,2,4-oxadiazolyl-3)-1,3,4-oxadiazoles*. Russ. Chem. Bull., 2014. 42: p. 2014-2017.
19. Pfaff, D., G. Nemecek, and J. Podlech, *A Lewis acid-promoted Pinner reaction*. Beilstein J. Org. Chem., 2013. 9: p. 1572-1577.
20. Yarovenko, V.N., I.V. Zavarzin, and M.M. Krayushkin, Bull. Acad. Sci. USSR, 1986. 35(5): p. 1106-1106.
21. Kritchenkov, A.S., et al., *Facile and reversible 1, 3-dipolar cycloaddition of aryl ketonitrone to platinum (II)-bound nitriles: synthetic, structural, and theoretical studies*. Organometallics, 2011. 31: p. 687-699.
22. Chennakrishnareddy, G., et al., *Facile synthesis of 3-aryl/alkylamino 5-aryl/alkyl 1,2,4-oxadiazoles from acylthiourea*. Tetrahedron Lett., 2011. 52: p. 6170-6173.
23. Motta, C.L., et al., *Acetic acid aldose reductase inhibitors bearing a five-membered heterocyclic core with potent topical activity in a visual impairment rat model*. J. Med. Chem., 2008. 51: p. 3182-3193.
24. Bolotin, D.S., et al., *Platinum(IV)-Mediated Nitrile-Amidoxime Coupling Reactions: Insights into the Mechanism for the Generation of 1,2,4-Oxadiazoles*. Chempluschem, 2012. 77: p. 31-40.
25. Kulish, K.I., et al., *Trapping the Elusive O-Carbamidine Amidoximes. A Study of their Solid State and Dynamic Solution Structures Gives Further Insight into the Mechanism of Zinc(II)-mediated Generation of 1,2,4-Oxadiazoles* J. Mol. Struct., 2015.
26. Jeffrey, G.A., *An Introduction to Hydrogen Bonding* 1997: Oxford: Oxford University Press.
27. Frisch, M.J., et al., *Gaussian 09, Revision C.01*, 2010, Gaussian, Inc., Wallingford CT.
28. Becke, A.D., *Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange*. J. Chem. Phys., 1993. 98: p. 5648-5652.
29. Truhlar, D.G. and Y. Zhao, *New perspectives in theoretical chemistry*. Theor. Chem. Acc., 2006. 120: p. 215-241.
30. Marenich, A.V., C.J. Cramer, and D.G. Truhlar, *Performance of SM6, SM8, and SMD on the SAMPL1 Test Set for the Prediction of Small-Molecule Solvation Free Energies*. J. Phys. Chem. B, 2009. 113: p. 6378-6396.
31. Chen, F. and T. Lu, *Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer*. J. Comput. Chem., 2012. 33: p. 580-592.

## 8. Приложение



**Рисунок П1.** Энергетические профили конверсии иминиевых солей для катиона  $[3I]^+$  с  $R = NMe_2, Et, Ph$ , найденные по результатам квантовохимических расчётов – B3LYP/6-31G\* (A), M06-2X/6-311+G\*\* (B).

**Таблица П1.** Рассчитанные энергии активации и реакции ( $E_a$  и  $E$ ), энтальпии активации и свободных энергий Гиббса активации ( $\Delta H^\ddagger$  и  $\Delta G^\ddagger$ ) и реакции ( $\Delta H$  и  $\Delta G$ ) (в ккал/моль) превращения  $A \rightarrow D$  для  $[3I]^+$ ,  $[3I]^+(Et)$ , и  $[3I]^+(Ph)$  в растворе ДМСО. Нормальный текст – B3LYP/6-31G\*, жирный текст – M06-2X/6-311+G\*\*.

Соединение	Процесс	$E_a$	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger$	$\Delta E$	$\Delta H$	$\Delta G$
$[3I]^+$	$A \rightarrow B$	21.5	18.3	19.1	17.1	16.8	17.5
		<b>21.2</b>	<b>17.8</b>	<b>18.0</b>	<b>16.4</b>	<b>15.9</b>	<b>16.4</b>
	$B \rightarrow C$	15.3	14.7	16.1	1.3	2.2	3.2
		<b>14.1</b>	<b>13.3</b>	<b>14.4</b>	<b>-3.0</b>	<b>-2.2</b>	<b>-1.2</b>
	$C \rightarrow D + NH_4^+$				-24.2	-25.4	-38.5
					<b>-16.6</b>	<b>-17.9</b>	<b>-31.1</b>
$[3I]^+(Et)$	$A \rightarrow B$	19.1	15.9	17.0	11.1	10.9	11.5
		<b>18.3</b>	<b>15.0</b>	<b>15.1</b>	<b>10.1</b>	<b>9.8</b>	<b>9.3</b>



	<b>B → C</b>	18.4 <b>16.6</b>	17.6 <b>15.6</b>	18.9 <b>16.7</b>	8.9 <b>4.8</b>	9.3 <b>5.3</b>	10.9 <b>7.1</b>
	<b>C → D + NH<sub>4</sub><sup>+</sup></b>				−29.9 <b>−23.1</b>	−30.6 <b>−24.3</b>	−43.2 <b>−37.2</b>
<b>[3I]<sup>+</sup>(Ph)</b>	<b>A → B</b>	18.8 <b>17.7</b>	15.8 <b>15.2</b>	17.4 <b>15.8</b>	11.3 <b>9.6</b>	11.3 <b>9.8</b>	12.1 <b>9.2</b>
	<b>B → C</b>	17.8 <b>16.6</b>	17.2 <b>15.7</b>	19.3 <b>18.2</b>	7.9 <b>5.1</b>	8.5 <b>5.6</b>	10.1 <b>7.6</b>
	<b>C → D + NH<sub>4</sub><sup>+</sup></b>				−31.2 <b>−25.1</b>	−32.1 <b>−26.1</b>	−44.1 <b>−38.4</b>